

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2008142527/04, 27.03.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.03.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
28.03.2006 GB 0606124.6

(43) Дата публикации заявки: 10.05.2010 Бюл. № 13

(45) Опубликовано: 10.12.2011 Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: EP 1422230 A, 26.05.2004. RU 2002129376
A, 10.05.2004.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 28.10.2008(86) Заявка РСТ:
GB 2007/001120 (27.03.2007)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/110636 (04.10.2007)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

ЧЭПЛЕО Кристофер Бурн (GB),
ЛЬЮИС Джон Уилльям (GB)

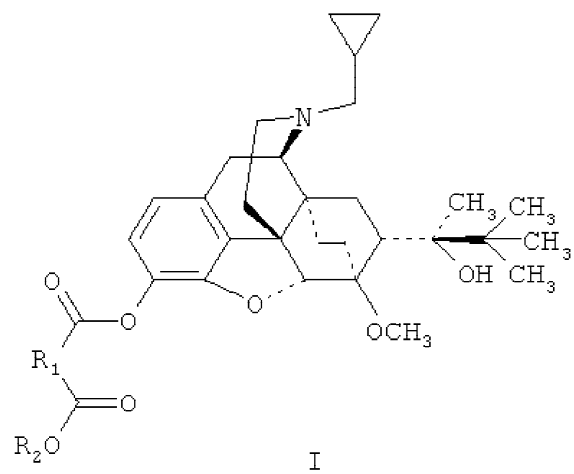
(73) Патентообладатель(и):

РЕКИТТ БЕНКАЙЗЕР ХЕЛТКЭА (Ю Кей)
ЛИМИТЕД (GB)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БУПРЕНОРФИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям
общей формулы (I), в которой R₁ представляет
собой C₁-C₁₀-алкил с прямой или
разветвленной цепью, необязательно
замещенный ароматическим кольцом, или-(CH₂)_nX(CH₂)_n-, в котором каждое n равно
целому числу от 0 до 2, X представляет собой
O, S, NH и где R₂ представляет собой H или C₁-
C₆-алкил с прямой или разветвленной цепью.
Также изобретение относится к применениюсложноэфирных производных бупренорфина
по гидроксильной группе фенола для лечения
опиатной зависимости и/или боли, от
умеренной до сильной, и к применению в
качестве средства, высвобождающего
терапевтическое количество бупренорфина в
организме человека. Технический результат -
новые производные бупренорфина по
гидроксильной группе фенола для лечения
опиатной зависимости и/или боли, от
умеренной до сильной. 9 н. и 11 з.п. ф-лы, 7
ил., 1 табл.



RU 2 4 3 5 7 7 3 C 2

RU 2 4 3 5 7 7 3 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 489/02 (2006.01)**A61K 31/485** (2006.01)**A61P 25/36** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2008142527/04, 27.03.2007**(24) Effective date for property rights:
27.03.2007

Priority:

(30) Priority:
28.03.2006 GB 0606124.6(43) Application published: **10.05.2010 Bull. 13**(45) Date of publication: **10.12.2011 Bull. 34**(85) Commencement of national phase: **28.10.2008**(86) PCT application:
GB 2007/001120 (27.03.2007)(87) PCT publication:
WO 2007/110636 (04.10.2007)

Mail address:

129090, Moskva, ul.B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):

ChEhPLEO Kristofer Burn (GB),
L'JuIS Dzhon Uill'jam (GB)

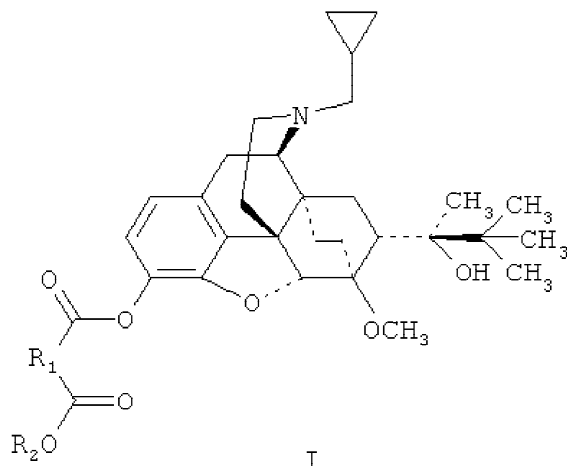
(73) Proprietor(s):

REKITT BENKAJZER KhELTKEhA (Ju Kej)
LIMITED (GB)

(54) BUPRENOPHINE DERIVATIVES AND APPLICATION THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to compounds of
general formula

in which R_1 represents C_1 - C_{10} -alkyl with a straight or branched chain, optionally substituted by an aromatic ring, or $-(CH_2)_nX(CH_2)_n-$ in which each n is equal to an integer from 0 to 2, X represents O, S, NH and where R_2 represents H or C_1 - C_6 -alkyl with the straight or branched chain. Also, the invention refers to application of buprenorphine derivative esters on a hydroxyl group of phenol for treating opiate dependences and/or moderate to strong pain, and to application as an agent releasing a therapeutic amount of buprenorphine into a human body.

EFFECT: preparation of new buprenorphine derivatives a hydroxyl group of phenol for treating opiate dependences and/or moderate to strong pain.

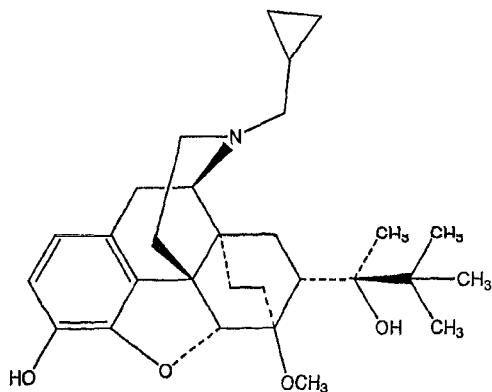
20 cl, 7 dwg, 1 tbl, 11 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к производным бупренорфина и их применениям.

Уровень техники

Лечение злоупотребления опиатами и опиатной зависимости путем замены опиата, используемого для злоупотребления, более безопасным, более длительно действующим опиоидом, часто является успешной стратегией медикаментозного лечения. Героин - опиат, широко используемый для злоупотребления, действует как агонист μ -опиоидного рецептора (MOR). При злоупотреблении героином часто применяют внутривенную инъекцию, часто приводящую к совместному использованию иглы наркоманами, которое зачастую является причиной распространения опасных для жизни инфекций, таких как гепатит С и ВИЧ/СПИД. В качестве заменителя агониста MOR был применен метадон. Метадон является активным при пероральном применении и обладает достаточной продолжительностью действия для того, чтобы обеспечить такое действие при введении в виде однократной суточной дозы. Совсем недавно для медикаментозного лечения был применен бупренорфин 1, 21-(циклопропил-7 α -[(S)-1-гидрокси-1,2,2-триметилпропил]-6,14-эндоэтан-6,7,8,14-тетрагидроорипавин, частичный агонист MOR, (см., например, патент США № 4935428). В качестве частичного агониста MOR он имеет более низкий допустимый уровень воздействий, опосредованных MOR, чем полный агонист MOR (например, метадон). В результате бупренорфин имеет более высокий предел безопасности, чем полные агонисты MOR. Кроме того, бупренорфин также обладает большой продолжительностью действия. Повышенная безопасность бупренорфина в сочетании с его увеличенной продолжительностью действия обеспечивает относительно длительный интервал между приемами лекарственного средства, обычно каждые 24 часа, хотя он может быть увеличен до каждых 72 часов или более.



1

Благоприятный профиль безопасности бупренорфина по сравнению с метадоном позволил врачам назначать его амбулаторно, что существенно уменьшило стоимость лечения и увеличило число зависимых людей (наркоманов), подвергающихся медикаментозному лечению.

Для лечения злоупотребления опиатами и опиатной зависимости бупренорфин доступен в виде таблеток, разработанных для сублингвального введения, и продается под торговой маркой Subutex®. Суточная поддерживающая доза Subutex® находится в диапазоне 4-16 мг. Subutex® легко растворим в водных средах, что создает возможность для наркоманов злоупотреблять препаратом путем растворения

таблеток в воде с последующей инъекцией полученного раствора. Чтобы противодействовать такому злоупотреблению, была разработана смесь бупренорфина с налоксоном - антагонистом MOR в отношении 4:1 (Suboxone®).

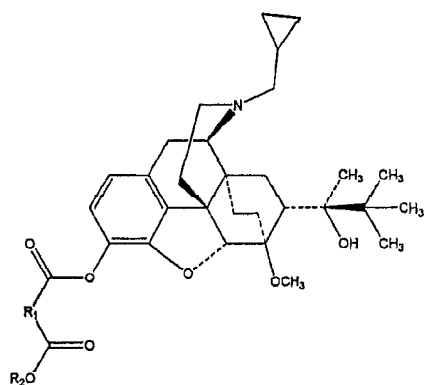
Сублингвальное введение бупренорфина имеет несколько недостатков, в частности необходимость избегать глотания таблетки из-за низкой биодоступности бупренорфина (~5%) при пероральном введении. Для сравнения, при сублингвальном всасывании биодоступность бупренорфина составляет приблизительно пятьдесят процентов (см., например, Jasinski and Preston, *Buprenorphine*, под ред. A Cowan, JW Lewis, Wiley-Lis, NY стр. 189-211).

Несколько сложноэфирных производных бупренорфина описаны Stinchcomb и др. в публикации *Pharm. Res* (1995), 12, 1526-1529. Описываются физико-химические свойства сложных эфиров и сравниваются со свойствами гидрохлорида бупренорфина и его свободного основания. В публикациях Stinchcomb и др. *Biol. Pharm. Bull.* (1996), 19, 263-267 и *Pharm. Res.* (1996), 13, 1519-1523 также описана трансдермальная абсорбция таких сложных эфиров. В опубликованной патентной заявке США № 2005/0075361 (автор Wang) также описаны некоторые производные бупренорфина, которые очевидно применимы для обезболивания при внутримышечном или подкожном введении.

Сущность изобретения

Описаны сложноэфирные производные бупренорфина 1 (структурная формула приведена выше) по фенольной гидроксильной группе. Обычно такие производные включают в себя фрагмент, который присоединяется к атому кислорода предшествующей фенольной гидроксильной группы. Фрагмент может включать, например, концевую группу в виде карбоновой кислоты или сложного эфира карбоновой кислоты. Как описано в данном описании, многие из таких производных, например сложный эфир дикарбоновой кислоты, содержащий подходящую удаляемую группу, например тозилат, иодид, бромид или хлорид, можно получать взаимодействием бупренорфина с дикарбоновой кислотой, соответствующим ангидридом или его эквивалентом. Новые сложные эфиры, например, в твердых дозированных формах можно применять для лечения субъектов, которые физически зависимы от опиатов, или субъектов, страдающих от боли, например сильной или хронической боли. Твердые дозированные формы могут обладать превосходными показателями безопасности, увеличенной продолжительностью действия и пониженной возможностью для злоупотребления.

В одном из аспектов изобретение относится к соединениям структурной формулы I или их солям.



I

R_1 представляет собой

(1) C_1 - C_{10} -алкил с прямой или разветвленной цепью, необязательно замещенный ароматическим кольцом,

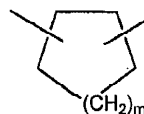
(2) $-(CH_2)_pCH=CH(CH_2)_p-$, в котором каждое p независимо равно целому числу от 0 до 4,

(3) $-(CH_2)_nX(CH_2)_n-$, в котором каждое n равно целому числу от 0 до 2, X представляет собой O, S, NH, $N(COCH_2Ph)$,

кольцо , имеющее замещение в 1,2-, 1,3- или 1,4-положениях, в котором Y

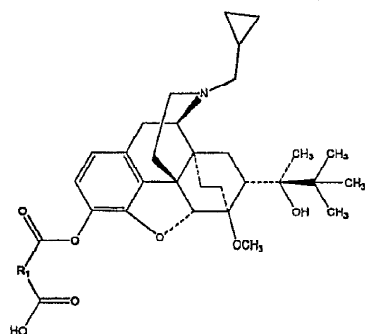
представляет собой O, S или NH,

кольцо , имеющее замещение в 1,2-, 1,3- или 1,4-положениях, или

кольцо , в котором m равно целому числу от 1 до 4;

R_2 представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил с прямой или разветвленной цепью.

В еще одном аспекте изобретение относится к соединениям структурной формулы **IA** или их солям;



IA

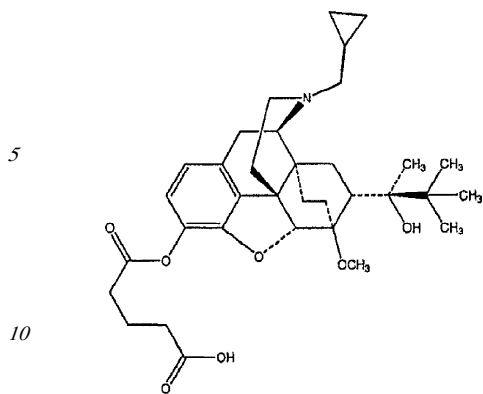
R_1 представляет собой

(1) C_1 - C_{10} -алкилен с прямой цепью,

(2) C_1 - C_8 -алкил с прямой цепью, замещенный 1-4 метильными группами или фенильной группой,

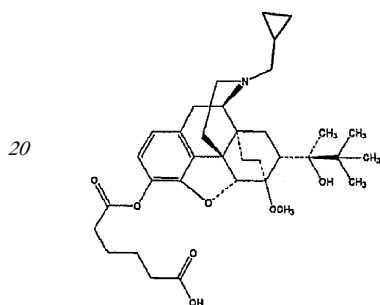
(3) $-(CH_2)_pCH=CH(CH_2)_p-$, в котором каждое p независимо равно целому числу от 0 до 3.

В еще одном аспекте изобретение относится к соединению структурной формулы **IA1** или его солям:



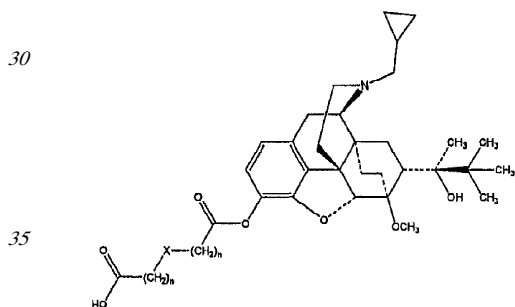
IA1

В еще одном аспекте изобретение относится к соединению структурной формулы **IA2** или его солям:



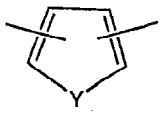
IA2

В еще одном аспекте изобретение относится к соединениям структурной формулы **II** или их солям;

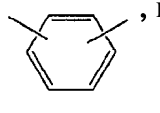


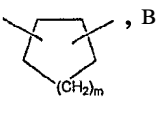
II

Каждое n равно целому числу от 0 до 2, X представляет собой O, S, NH, N(COCH₂Ph),

кольцо , имеющее замещение в 1,2-, 1,3- или 1,4-положениях, в

45 котором Y представляет собой O, S или NH,

кольцо , имеющее замещение в 1,2-, 1,3- или 1,4-положениях, или

50 кольцо , в котором m равно целому числу от 1 до 4.

Описанные в данном описании соединения и/или композиции включают в себя

твердые дозированные формы, которые можно глотать, применять сублингвально и/или путем трансбуккального введения. Описанные в данном описании соединения и/или композиции также можно вводить с помощью других способов введения, таких как внутривенные, внутримышечные или трансдермальные способы.

В еще одном аспекте изобретение относится к способам лечения злоупотребления опиатами и/или опиатной зависимости субъекта путем введения субъекту терапевтически эффективного количества одного или нескольких описанных в данном описании соединений и/или композиций.

В еще одном аспекте изобретение относится к способам обезболивания или лечения боли у субъекта, например человека, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества одного или нескольких описанных в данном описании соединений и/или композиций.

Аспекты или варианты осуществления изобретения могут иметь любое из следующих преимуществ или сочетание следующих преимуществ. Описанные в данном описании соединения и/или композиции применимы для лечения опиатной зависимости. Некоторые из соединений и/или композиций могут иметь пониженную возможность для злоупотребления, по меньшей мере, частично благодаря их пониженной гидрофильности и пониженной растворимости в воде. Способы лечения просты для применения и менее подвержены тому, чтобы быть использованными неправильным образом. Соединения и/или композиции можно использовать для лечения вне больницы (амбулаторно). Соединения и/или композиции являются сильнодействующими анальгетиками, которые могут облегчать боль, от умеренной до сильной. Соединения и/или композиции можно вводить с помощью различных традиционных способов введения, включая пероральное, сублингвальное, трансбуккальное, внутривенное, внутримышечное или трансдермальное введение. Соединения и/или композиции можно получать в различных состояниях, включая твердые вещества и жидкости. Соединения и/или композиции можно получать в различных традиционных формах, включая таблетки, порошки и пластыри. Соединения и/или композиции можно переводить в водорастворимое или водонерастворимое состояние. Композиции обладают повышенной биодоступностью при пероральном введении и увеличенной продолжительностью действия. Соединения и/или композиции по сравнению с бупренорфином могут обладать более медленным наступлением начала действия.

Если не оговорено иное, все применяемые в данном описании технические и научные термины имеют такое же значение, которое обычно подразумевается специалистом в данной области, к которой относится настоящее изобретение. Способы и материалы описаны в данном описании для применения в настоящем изобретении; также можно применять другие подходящие способы и материалы, известные в данной области. Материалы, способы и примеры предназначены только для иллюстрации и не имеют целью ограничивать изобретение. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие, упоминаемые в данном описании ссылки, включены в данное описание в полном объеме путем ссылки. В случае противоречия настоящее описание, включая определения, будет проверяться.

Другие признаки и преимущества изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и чертежей, а также из формулы изобретения.

ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг. 1А приведен график, показывающий средние концентрации в плазме (нг/мл) полуадипата бупренорфина и бупренорфина, образующегося в результате его

гидролиза, в зависимости от времени после перорального введения (проглатывания) дозы 1 мг/кг полуадипата бупренорфина первой группе собак породы бигль.

На фиг. 1В приведен график, показывающий средние концентрации бупренорфина в плазме (в нг/мл), в зависимости от времени после перорального введения (проглатывания) дозы 0,8 мг/кг бупренорфина второй группе собак породы бигль.

На фиг. 2А приведен график, показывающий средние концентрации в плазме (в нг/мл) полуглутарата бупренорфина и бупренорфина, образующегося в результате его гидролиза, в зависимости от времени после перорального введения (проглатывания) дозы 1 мг/кг полуглутарата бупренорфина первой группе собак породы бигль.

На фиг. 2В приведен график, показывающий средние концентрации бупренорфина в плазме (в нг/мл) в зависимости от времени после перорального введения (проглатывания) дозы 0,8 мг/кг бупренорфина второй группе собак породы бигль.

На фиг. 3А приведен график, показывающий средние концентрации в плазме (в нг/мл) полуадипата бупренорфина и бупренорфина, образующегося в результате его гидролиза, в зависимости от времени после перорального введения (проглатывания) дозы 63 мг/кг полуадипата бупренорфина первой группе собак породы бигль.

На фиг. 3В приведен график, показывающий средние концентрации бупренорфина в плазме (в нг/мл) в зависимости от времени после перорального введения (проглатывания) дозы 50 мг/кг бупренорфина второй группе собак породы бигль.

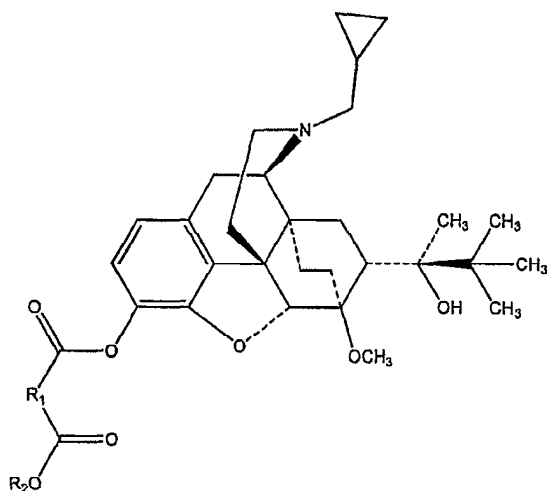
На фиг. 4 приведен график, показывающий фармакокинетический профиль высокой суточной дозы полуадипата бупренорфина, вводимой перорально в течение 28 дней собакам породы бигль.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Описаны новые сложноэфирные производные бупренорфина по фенольной гидроксильной группе. Новые сложные эфиры можно применять, например, для лечения субъектов, которые физически зависимы от опиатов. Можно получать различные твердые дозированные формы, которые включают в себя один или несколько новых сложных эфиров. Твердые дозированные формы можно, например, проглатывать или применять сублингвально.

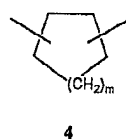
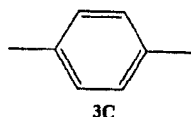
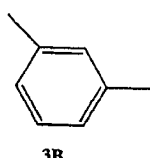
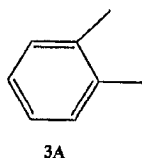
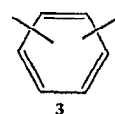
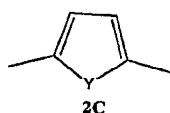
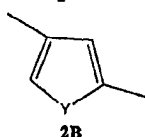
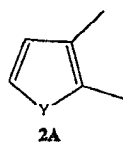
Производные бупренорфина

Сложноэфирные производные обычно можно описать как соединения структурной формулы I или соли соединений структурной формулы I.

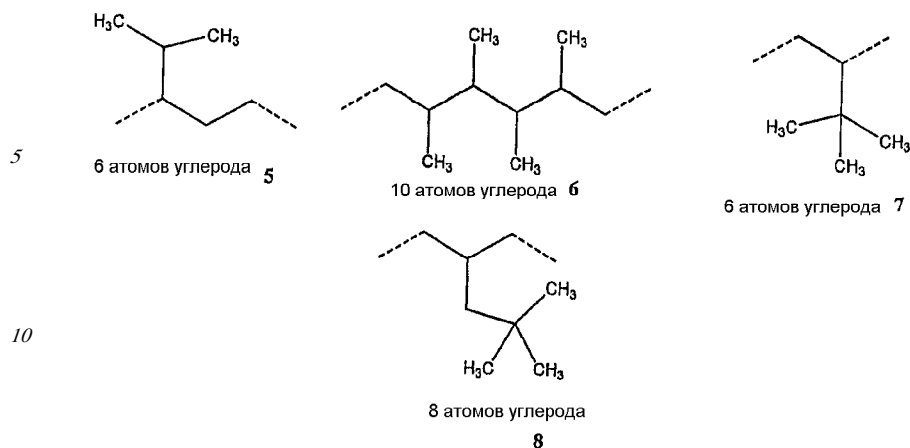


I

В структурной формуле I R₁ представляет собой (1) C₁-C₁₀-алкильный фрагмент с прямой или разветвленной цепью, необязательно замещенный ароматическим кольцом, например карбоциклическим или гетероциклическим ароматическим кольцом; (2) фрагмент $-(CH_2)_pCH=CH(CH_2)_p-$, в котором каждое p независимо равно
 5 целому числу от 0 до 4; или (3) фрагмент $-(CH_2)_nX(CH_2)_n-$, в котором каждое n равно целому числу от 0 до 2, X представляет собой O, S, NH, 5-членное кольцо, представленное структурной формулой 2 (приведенной ниже), содержащее замещение в 1,2-положениях (приведенная ниже структурная формула 2A), 1,3-положениях (2B)
 10 или 1,4-положениях (2C); в котором Y представляет собой O, S или NH, бензольное кольцо, представленное структурной формулой 3 (приведенной ниже) и содержащее замещение в 1,2-положениях (3A), 1,3-положениях (3B) или 1,4-положениях (3C), или 5-, 6-, 7- или 8-членное алкильное кольцо, представленное структурной формулой 4
 15 (приведенной ниже). В тех случаях, когда X представляет собой 5-, 6-, 7- или 8-членное алкильное кольцо, можно использовать все позиционные изомеры каждой из соответствующих кольцевых систем, например, замещенных в положениях 1,2- и 1,3- для 5-членного кольца. В структурной формуле I R₂ представляет собой H или C₁-C₆-алкил с прямой или разветвленной цепью.

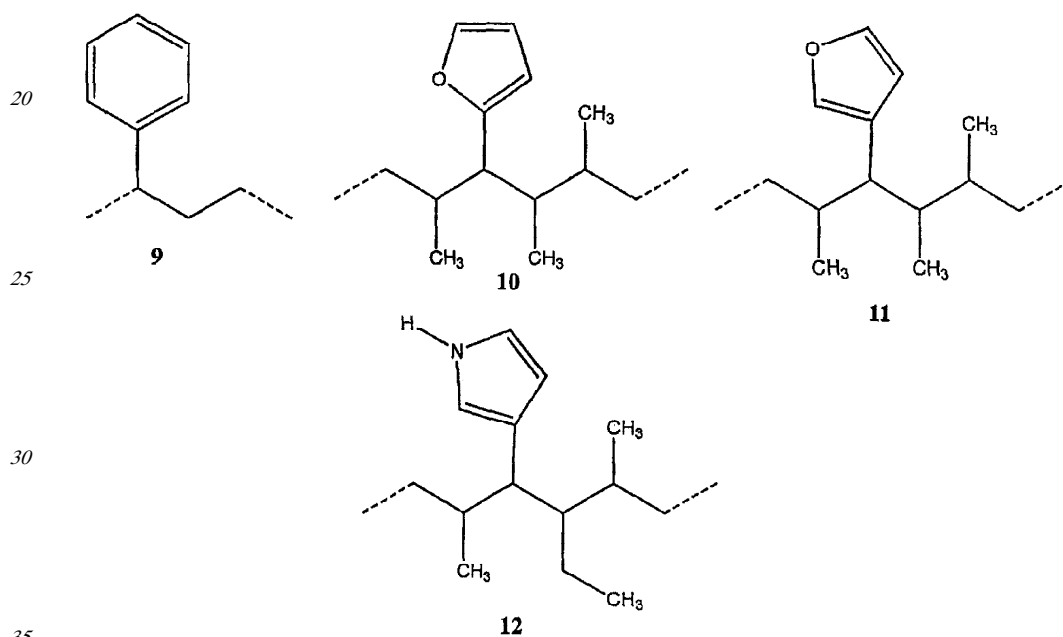


Некоторые примеры C₁-C₁₀-алкильных фрагментов с прямой или разветвленной
 45 цепью включают в себя, например, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- и структурные формулы 5, 6, 7 и 8, приведенные ниже.



15

Некоторые примеры C_1 - C_{10} -алкильных фрагментов с прямой или разветвленной цепью, замещенных ароматическим кольцом, включают в себя структурные формулы 9, 10, 11 и 12, приведенные ниже.



40

Ароматическое кольцо может представлять собой, например, простое кольцо или конденсированное кольцо. Ароматическое кольцо может представлять собой карбоциклическое кольцо (например, бензольное кольцо или нафталиновую кольцевую систему), гетероциклическое кольцо (например, производное тиафена, производное фурана или производное пиррола) или конденсированное карбоциклическое и гетероциклическое кольцо.

45

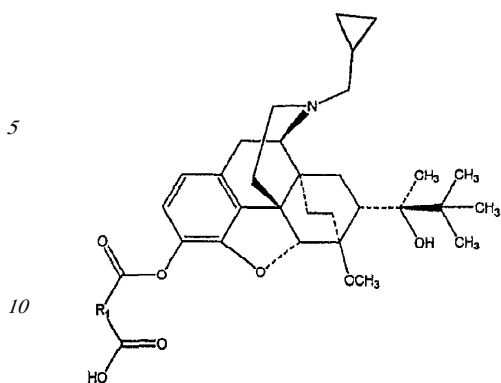
В конкретных вариантах осуществления изобретения R_1 представляет собой $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, $-CH_2NHCH_2-$ или $-CH_2N(COCH_2Ph)CH_2-$.

50

В тех случаях, когда R_2 представляет собой C_1 - C_6 -алкильный фрагмент с прямой или разветвленной цепью, R_2 может представлять собой, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *втор*-бутил, *т*-бутил, амил, изоамил, 1,2-диметилпропил, 1,1-диметилпропил, пентил, гексил, 4-метилпентил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1,2,2-триметилпропил и 1,1,2-триметилпропил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R_2 представляет собой H,

обеспечивая соединения структурной формулы **IA** или их соли.

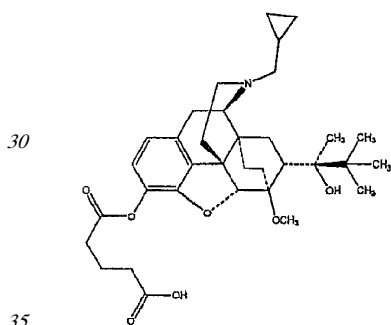


IA

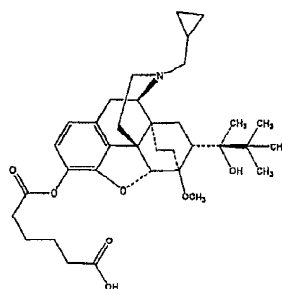
15 В таких случаях в структурной формуле **IA** R_1 представляет собой (1) C_1 - C_{10} -алкильный фрагмент с прямой цепью; (2) C_1 - C_8 -алкиленовый фрагмент с прямой цепью, замещенный 1-4 метильными группами или карбоциклическим ароматическим кольцом, например фенильной группой; или (3) фрагмент $-(CH_2)_pCH=CH(CH_2)_p-$, в котором каждое p независимо равно целому числу от 0 до 3.

20 В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения или соли структурной формулы **IA** представляют собой соединения, в которых R_1 представляет собой C_2 - C_5 -алкилен с прямой цепью, например $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ или $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$.

25 В конкретных вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой соединение структурной формулы **IA1** или **IA2** или соль того или другого.

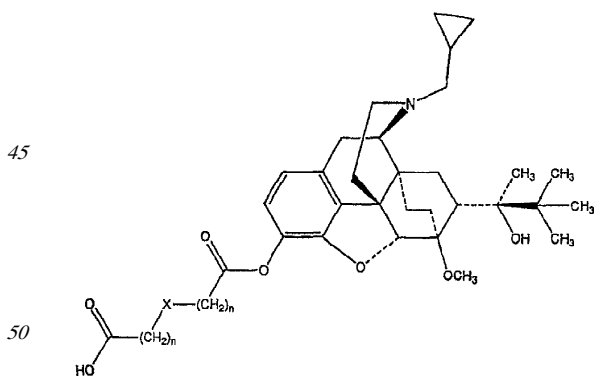


IA1



IA2

40 В некоторых вариантах осуществления изобретения R_2 представляет собой H, и R_1 представляет собой $-(CH_2)_nX(CH_2)_n-$, обеспечивая соединения структурной формулы **II** или их соли.



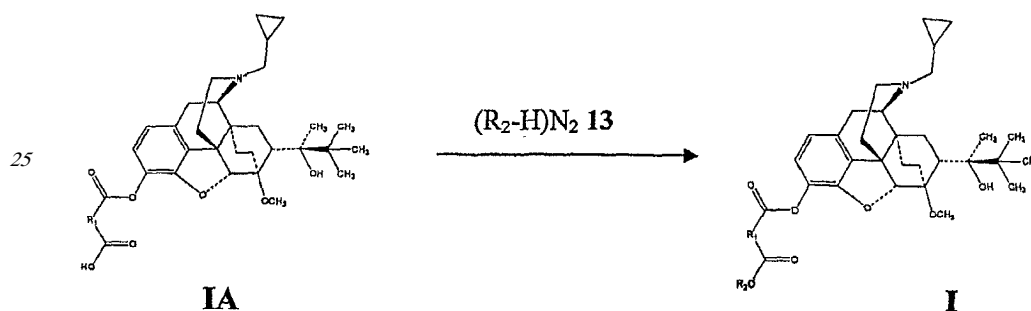
II

В таких случаях $-(CH_2)_nX(CH_2)_n-$ может представлять собой любой из описанных

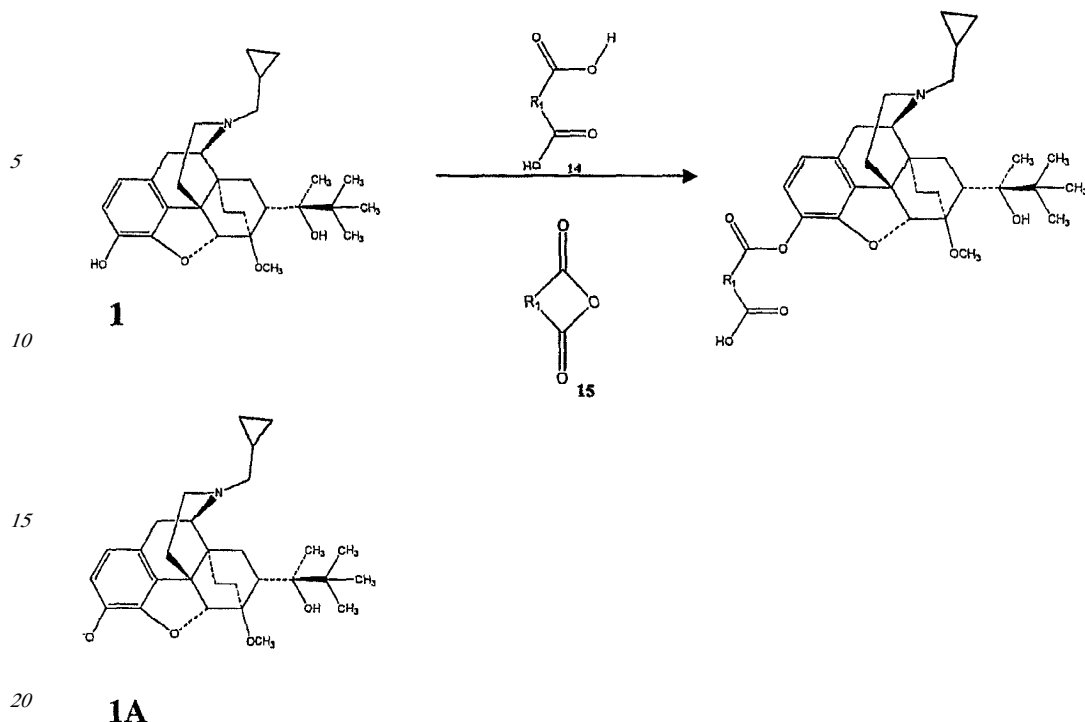
выше фрагментов. В конкретных вариантах осуществления изобретения n в каждом случае равно 1, и X представляет собой S, NH, N(COOCH₂Ph) или O.

Способ получения производных бупренорфина

Соединения структурной формулы **I** можно получать, например, из кислоты/свободного основания (**IA**) путем растворения кислоты/свободного основания в спирте, например, в метаноле или этаноле с последующей обработкой раствора кислоты/свободного основания требуемым диазоалканом (R₂-H)N₂ **13** R₂. В некоторых вариантах осуществления изобретения применяют избыток диазоалкана. В некоторых вариантах осуществления изобретения диазоалкан растворяют в простом эфире, например простом диэтиловом эфире. В некоторых вариантах осуществления изобретения диазоалкан добавляют к кислоте/свободному основанию при пониженной температуре, например менее 50°C, и после его добавления раствору дают нагреваться до комнатной температуры. Этерификация карбоновых кислот с помощью диазосоединений обсуждается в публикации Furrow, *J. Amer. Chem. Soc.*, 126, 12222-12223 (2004). Очистку сложного эфира можно осуществлять путем пропускания неочищенной реакционной смеси через хроматографическую колонку, содержащую адсорбент, например оксид алюминия или диоксид кремния, и последующей перекристаллизации полученного материала.



Обычно соединения структурной формулы **IA** можно получать, например, из бупренорфина **1** или феноксисоединения в виде металлической соли **IA** (например, натриевой соли) бупренорфина с дикарбоновой кислотой **14** или с ее ангидридом **15**. Например, дикарбоновая кислота может представлять собой малоновую кислоту, янтарную кислоту, глутаровую кислоту, 3-метилглутаровую кислоту, 3,3-диметилглутаровую кислоту, адипиновую кислоту, пимелиновую кислоту, дигликолевую кислоту, тиодигликолевую кислоту, имидодиуксусную кислоту, N-бензилоксикарбонилимидодиуксусную кислоту, терефталевую кислоту, изофталевую кислоту, 1,2-нафталиндикарбоновую кислоту, 1H-пиррол-2,5-дикарбоновую кислоту, тиафен-2,5-дикарбоновую кислоту и фуран-2,5-дикарбоновую кислоту.



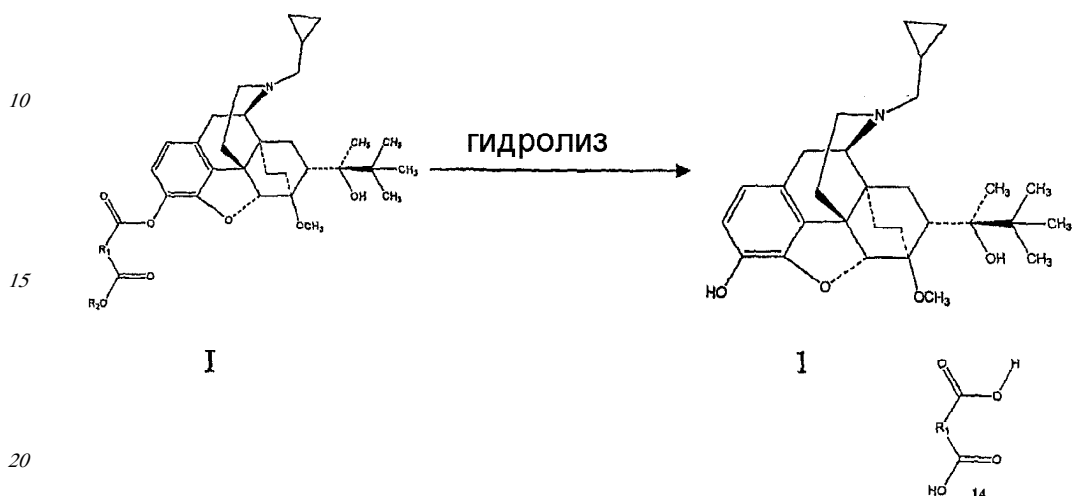
В частности, соединения структурной формулы I получают, например, с помощью одного из трех способов. В первом способе получают и выделяют феноксисоединение в виде соли IA, такой как натриевая соль бупренорфина. Например, натриевую соль бупренорфина можно получать путем взаимодействия бупренорфина, который растворен в растворителе, таком как смесь этанол/вода, с гидридом натрия. Затем феноксисоединение в виде соли IA подвергают взаимодействию с требуемым ангидридом. Полученную при этом неочищенную соль превращают в гидрохлорид путем обработки разбавленной, например, 1 М хлористоводородной кислотой. Кислоту/свободное основание I можно получать из гидрохлорида путем нейтрализации. Во втором способе бупренорфин подвергают взаимодействию в сухом растворителе, например в смеси простого диэтилового эфира и ацетонитрила, с ангидридом требуемой кислоты. Обычно после выстаивания в течение ночи при комнатной температуре получают требуемый сложный полуэфир. В третьем способе сложные полуэфиры получают, применяя требуемую дикарбоновую кислоту путем объединения дикарбоновой кислоты, взятой в значительном избытке, например более чем 5-мольном избытке, с бупренорфином в сухом растворителе, таком как тетрагидрофуран, наряду с избытком связующего агента, такого как NN'-дициклогексилкарбодиимид (DCCI).

Характер действия производных бупренорфина

Вне связи с какой-либо конкретной теорией считается, что описанные в данном описании соединения, такие как сложные полуэфиры и их соли, являются пролекарствами, которые высвобождают активное лекарственное средство бупренорфин в организме (*in vivo*). Пролекарство можно определить как систему доставки исходного лекарственного средства, до которого пролекарство метаболически преобразуется после своего всасывания, например, посредством биотрансформации с высвобождением активного лекарственного средства, например, при гидролизе. Обычно пролекарство может защищать исходное лекарственное средство от преждевременной инактивации и экскреции до достижения места приложения действия лекарственного средства. Например, героин (3,6-

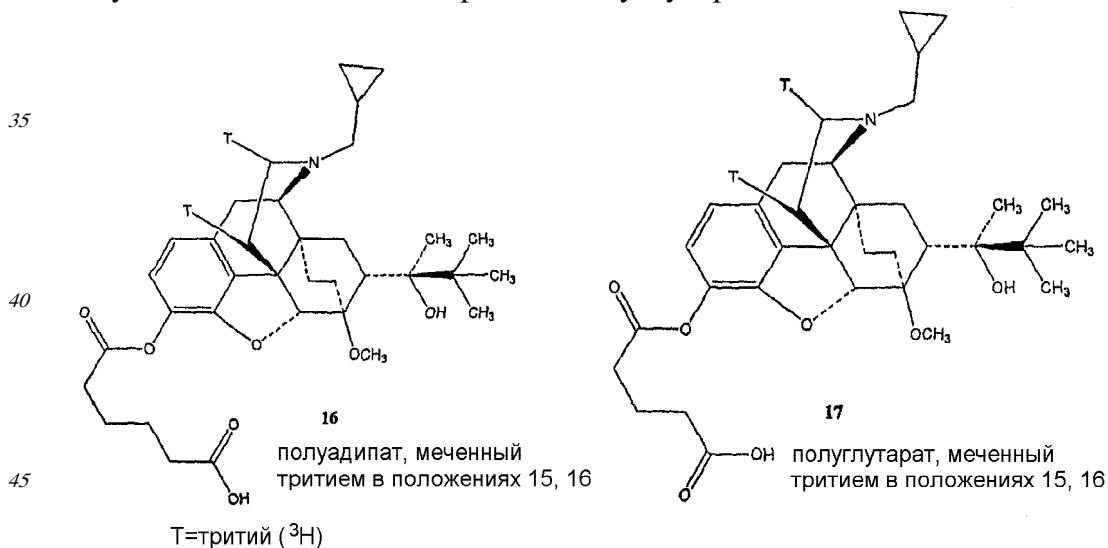
диацетилморфин) является пролекарством, хотя в основном не для морфина, а для 6-ацетилморфина. В данном примере группа 6-ацетокси обычно более устойчива к метаболизму, чем группа 3-ацетокси.

В частности, считается, что открытые сложные полуэфиры являются пролекарствами, которые высвобождают бупренорфин после гидролиза в организме субъекта (как показано ниже).



Скорость гидролиза можно контролировать, варьируя гидрофильность сложного полуэфира. Поэтому соединения структурной формулы I при пероральном введении (путем проглатывания) субъекту могут продуцировать более высокие концентрации бупренорфина в крови, чем продуцируются эквивалентными дозами бупренорфина. Такой признак также может обеспечивать увеличенную продолжительность действия и более медленное наступление начала действия по сравнению с бупренорфином.

В ходе данной работы со ссылкой на фиг.1А, 1В, 2А и 2В на собаках породы бигль осуществляли фармакокинетические исследования, применяя меченный тритием полуадипат 16 и меченный тритием полуглутарат 17.



меченный тритием в положениях 15,16; 2- полуглутарат, меченный тритием в положениях 15,16; 3- T=тритий (^3H)

На фиг. 1А приведен график, показывающий средние концентрации в плазме (в нг/мл) полуадипата бупренорфина и бупренорфина, образующегося в результате его гидролиза, в зависимости от времени после перорального введения (проглатывания)

дозы 1 мг/кг полуадипата бупренорфина первой группе собак породы бигль. Для сравнения на фиг. 1В приведен график, показывающий средние концентрации бупренорфина в плазме (в нг/мл) в зависимости от времени после перорального введения (проглатывания) дозы 0,8 мг/кг бупренорфина второй группы собак породы бигль. На фиг. 2В приведен график, показывающий средние концентрации в плазме (в нг/мл) полуглутарата бупренорфина и бупренорфина, образующегося в результате его гидролиза, в зависимости от времени после перорального введения (проглатывания) дозы 1 мг/кг полуглутарата бупренорфина первой группы собак породы бигль. Для сравнения на фиг. 2В приведен график, показывающий средние концентрации бупренорфина в плазме (в нг/мл) в зависимости от времени после перорального введения (проглатывания) дозы 0,8 мг/кг бупренорфина второй группы собак породы бигль. Данные исследования показали, что при временах до 1 часа после введения 1 мг/кг сложного полуэфира бупренорфина (либо полуадипата, либо полуглутарата) в плазме присутствовали высокие концентрации исходного сложного эфира. Полученные уровни были выше, чем уровни высвобождаемого бупренорфина, хотя быстро падали, при этом через 2 часа становясь более низкими, чем уровни бупренорфина. В каждом исследовании (фиг.1В и 2В) другая группа животных принимала эквивалентную дозу неэтерифицированного бупренорфина. Уровень бупренорфина в плазме собак породы бигль после перорального введения доз, практически эквивалентных дозам сложных полуэфиров, был существенно более низким, чем уровни, полученные при введении сложных полуэфиров. Таким образом, каждый из сложных полуэфиров обеспечивал в 2-3 раза более высокие уровни бупренорфина в крови, чем уровни, полученные с помощью исходного лекарственного средства.

Фармацевтические композиции

Обычно фармацевтические композиции представляют собой композиции, которые в качестве активного ингредиента включают в себя, по меньшей мере, один описанный в данном описании сложный полуэфир бупренорфина и/или, по меньшей мере, одну его соль. Фармацевтические композиции обычно включают фармацевтически приемлемый носитель. Применяемая в данном описании формулировка "фармацевтически приемлемый носитель" включает в себя материал, такой как физиологический раствор, растворители, дисперсионные среды, покрывающие слои, инертные наполнители для таблеток, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические средства и средства, замедляющие всасывание, которые совместимы с введением фармацевтических средств. В композиции также можно включать дополнительные активные соединения. Примерами дополнительного активного соединения являются налоксон, налтрексон и налмефен.

Фармацевтические композиции обычно разрабатываются в соответствии с предлагаемым способом их введения. Примеры способов введения включают парентеральное, например внутривенное, интрадермальное или подкожное; пероральное; трансдермальное (местное) и трансмукозальное (например, сублингвально, путем ингаляции и ректально) введение.

Способы создания подходящих фармацевтических композиций описаны, например, в выпусках руководства и монографиях: Drugs and Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs (Dekker, NY). Например, растворы или суспензии, применяемые для парентерального, интрадермального или подкожного введения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекции, физиологический раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин,

пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатообразующие средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и средства для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. pH можно регулировать с помощью кислот или оснований, таких как хлористоводородная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат можно заключать в ампулы, одноразовые шприцы или флаконы для многократного введения, изготовленные из стекла или пластика.

Фармацевтические композиции, подходящие для инъекций, могут включать стерильные водные растворы (когда соединения водорастворимы) или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных инъеклируемых растворов или дисперсии. Подходящие носители для внутривенного введения включают физиологический солевой раствор, антисептическую воду, Cremophor EL^(TM) (BASF, Parsippany, NJ) или фосфатно-солевой буфер (ФСБ). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и должна быть текучей настолько, чтобы быть способной легко проходить через шприц. Она должна быть устойчивой в условиях производства и хранения и должна быть защищена от инфицирующего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль) и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем применения покрывающего материала, такого как лецитин, путем сохранения требуемого размера частиц в случае дисперсии и с помощью применения поверхностно-активных веществ. Защиту от действия микроорганизмов можно обеспечить с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты и тимеросала. Во многих случаях в композицию будут предпочтительно включаться изотонические средства, например сахара, полиспирты, такие как маннит, сорбит и/или хлорид натрия. Пролонгированное всасывание инъеклируемых композиций можно осуществлять, включая в композицию средство, замедляющее всасывание, например моностеарат алюминия и желатин.

Стерильные растворы для инъекций можно получать путем введения требуемого количества активного соединения в подходящий растворитель с одним ингредиентом или с комбинацией перечисленных выше ингредиентов, по желанию, с последующей стерилизацией фильтрованием. Дисперсии обычно получают путем введения активного соединения в стерильный наполнитель, содержащий основную дисперсионную среду и другие требуемые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительными способами приготовления являются сушка в вакууме и лиофильная сушка, которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительно требуемый ингредиент из его раствора, предварительно стерилизованного фильтрованием.

В некоторых вариантах осуществления изобретения описанные композиции специально адаптированы для перорального введения. С целью перорального терапевтического введения одно или несколько активных соединений - сложных полуэфиров (или их солей) можно вводить с инертными наполнителями и применять в форме таблеток, пастилок или капсул, например желатиновых капсул; такие

композиции обычно будут включать в себя инертный разбавитель или съедобный носитель. Композиции для перорального введения также можно приготовить для применения в виде жидкости для полоскания рта, применяя жидкий носитель.

Фармацевтически совместимые связующие средства и/или вспомогательные материалы можно включать в виде части композиции. Таблетки, драже, капсулы, пастилки и т.п. могут содержать любые из следующих ингредиентов или соединений аналогичного характера: связующее, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; инертный наполнитель, такой как крахмал или лактоза, дезинтегрирующее средство, такое как альгиновая кислота или кукурузный крахмал; смазку, такую как стеарат магния; вещество, способствующее скольжению, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

Систематическое введение описанного в данном описании терапевтического соединения также можно осуществлять трансмукозальными или трансдермальными способами. Для трансмукозального или трансдермального введения в препарате применяются смачивающие вещества, подходящие для того, чтобы проникать через границу. Такие смачивающие вещества, например, для трансмукозального введения включают детергенты, соли желчных кислот и производные фусидовой кислоты. Трансмуккозальное введение можно осуществлять через применение назальных спреев или суппозиторий. Для трансдермального введения разработаны одно или несколько активных соединений - сложных полуэфиров (и/или их солей), применяемых в мазях, бальзамах, гелях или кремах. Для введения путем ингаляции разработано одно или несколько активных соединений - сложных полуэфиров (и/или их солей) в форме аэрозольного спрея из находящегося под давлением контейнера или устройства для распыления, содержащего подходящий пропеллент, например газ, такой как диоксид углерода, или распылитель. Также можно применять материалы-носители, обычно применяемые в сухих порошкообразных препаратах, например моно- или дисахариды, такие как глюкоза, лактоза, моногидрат лактозы, сахароза или трегалоза, сахарные спирты, такие как маннит или ксилит, полимолочную кислоту или циклодекстрин, глюкозу, трегалозу и, в частности, моногидрат лактозы. В некоторых вариантах осуществления изобретения препараты также могут содержать два или более материала-носителя. Если требуется, дополнительно к невдыхаемым частицам носителя препарат также может содержать относительное количество вдыхаемых частиц носителя; например, дополнительно к относительно крупным частицам носителя моногидрата лактозы он может содержать относительное количество, например, от 0,1 до 10 мас.% тонкоизмельченного моногидрата лактозы, частицы которого могут иметь, например, размер диаметра не более 10 мкм, предпочтительно не более 5 мкм, по меньшей мере, для 50% частиц. Сухие порошкообразные препараты, включающие описанные в данном описании соединения, можно применять в ингаляторе сухого порошка, который известен в данной области, например ингаляторы сухого порошка для многократного приема, которые содержат резервуар для порошка, описаны в патентной заявке WO 97/20589. Ряд других способов и устройств, подходящих для доставки соединений путем ингаляции, описан, например, в патенте США № 6645466.

Фармацевтические композиции также можно получать в форме суппозиторий (например, с традиционными основами для суппозиторий, такими как масло какао и другие глицириды) или удерживающих клизм для ректальной доставки.

В некоторых вариантах осуществления изобретения терапевтические соединения получают с носителями, которые будут предохранять терапевтические соединения от быстрого удаления из организма, такие как препарат с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микрокапсулированные системы доставки.

Можно применять биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфиры и полимолочная кислота. Такие препараты можно получать, применяя стандартные методики. Также можно получать коммерческие материалы, например, от корпораций Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc.

Способы лечения

Описанные в данном описании способы включают способы лечения злоупотребления опиатами и опиатной зависимостью. В некоторых вариантах осуществления изобретения опиат, применяемый для злоупотребления, представляет собой героин. Обычно описанные в данном описании способы включают в себя введение терапевтически эффективного количества сложного полуэфира бупренорфина субъекту, который нуждается в таком лечении, или субъекту, для которого была установлена необходимость подвергнуться такому лечению. Как применяется в данном контексте, "лечение" злоупотребления опиатами и опиатной зависимостью направлено на уменьшение или устранение зависимости субъекта от злоупотребляемого наркотика, удаление наркотического средства из организма субъекта, злоупотребляющего наркотиками, и до некоторой степени предотвращение субъекта от восстановления его зависимости от такого наркотика. Лечение также направлено на предупреждение или минимизацию абстинентных симптомов, испытываемых субъектом, или пристрастий к злоупотреблению наркотиками, например, путем применения поддерживающего режима приема лекарственных средств.

В данном описании также описаны способы лечения боли, например, сильной или хронической боли. Обычно такие способы включают введение терапевтически эффективного количества описанного в данном описании сложного полуэфира бупренорфина субъекту, который нуждается в таком лечении, или субъекту, для которого была установлена необходимость подвергнуться такому лечению, например субъекту, страдающему от боли, например сильной или хронической боли. Как применяется в данном контексте, "лечение" боли направлено на то, чтобы избегать, уменьшать или устранять восприятие боли субъектом.

Дозировку, токсичность и терапевтическую эффективность соединений можно определять, например, с помощью стандартных фармацевтических процедур на клеточных культурах и/или экспериментальных животных, например, для определения LD50 (дозы, летальной для 50% популяции) и ED50 (дозы, терапевтически эффективной для 50% популяции). Соотношение между дозами, соответствующими токсическому и терапевтическому действиям, представляет собой терапевтический индекс, и его можно выразить как отношение LD50/ED50.

Данные, полученные в исследованиях на животных, можно применять для определения диапазона дозировки для применения в отношении человека. Дозировка таких соединений предпочтительно находится в диапазоне циркулирующих в крови концентраций, которые включают в себя дозу ED50, совсем не токсичную или с малой токсичностью. Дозировку можно варьировать в данном диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы и употребляемого способа введения. Для любого соединения, применяемого в описанном здесь способе, терапевтически эффективную

дозу можно оценить на начальной стадии из анализов на клеточных культурах. Дозу можно устанавливать на животных моделях, чтобы обеспечить диапазон концентраций, циркулирующих в плазме, который включает в себя показатель IC50 (то есть концентрацию испытуемого соединения, при которой обеспечивается половина от максимального подавления симптомов), определяемый на клеточной культуре. Такую информацию можно применять для более точного определения доз, применимых в отношении человека. Уровни в плазме можно измерять, например, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с подходящими системами детектирования и применять данные для определения подходящих доз и периодов между дозами, чтобы поддерживать бупренорфин на уровнях, которые предупреждают абстинентные эффекты и которые согласуются с клинически приемлемыми уровнями, обеспечиваемыми таблетками бупренорфина для сублингвального введения.

"Эффективное количество" означает количество, достаточное для положительного эффекта или получения требуемых результатов. Например, терапевтическое количество означает количество, которое обеспечивает требуемый терапевтический эффект. Эффективное количество можно вводить за одно или несколько введений, нанесений или дозировок. Например, композиции можно вводить от одного или нескольких раз в день, от одного до нескольких раз в неделю; включая один раз через день. Специалисту в данной области будет понятно, что некоторые факторы могут влиять на дозировку и период времени, требуемый для эффективного лечения субъекта, включая, но, не ограничиваясь перечисленным, серьезность заболевания или расстройства, предыдущие лечения, общее состояние здоровья и/или возраст субъекта и другие присутствующие заболевания. Кроме того, лечение субъекта с помощью терапевтически эффективного количества описанных здесь композиций может включать в себя однократное лечение или состоять из серии лечений. Обычно для налаживания лечения пациента композиции должны вводиться ежедневно с возможностью увеличивать период между дозами, как только состояние пациента стабилизируется. Однако в качестве рекомендации можно утверждать, что для получения возможного положительного эффекта для человека, подвергающегося лечению от наркотической зависимости, требуются дозировки соединения структурной формулы I, составляющие приблизительно 2-30 мг. Может присутствовать дополнительное активное соединение, такое как налтрексон или налмефен. Весовое отношение соединения структурной формулы I к дополнительному активному соединению, такому как налоксон, налтрексон или налмефен, присутствующему для того, чтобы удерживать от употребления композиции не по назначению, находится в подходящем диапазоне от 2:1 до 8:1, предпочтительно от 2,5:1 до 6:1, предпочтительно от 3:1 до 5:1, предпочтительно от 3,5:1 до 4,5:1. Следующие примеры являются иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие изобретение.

ПРИМЕРЫ

Пример А: Синтез полусукцината бупренорфина
(сложного бупренорфинового полуэфира янтарной кислоты)
Натрийфенолятный способ

К подогретому раствору гидрида натрия (50% дисперсия в масле; 0,24 г, 0,005 моль NaH) в смеси этанол:H₂O в отношении 2:1 (9 мл) добавляли бупренорфин (2,35 г, 0,005 моль). После перемешивания в течение 30 минут растворитель удаляли посредством многократной азеотропной перегонки с бензолом. В довершении всего

остаток сушили над пятиокисью фосфора в вакууме. Полученную неочищенную натриевую соль растворяли в сухом бензоле (30 мл), затем добавляли янтарный ангидрид (0,5 г, 0,005 моль) и смесь перемешивали в течение 1,5 часов. После удаления бензола остаток встряхивали с 2 н. раствором хлористоводородной кислоты (50 мл) в течение 2 часов. Полученную таким образом соль (гидрохлорид) фильтровали, промывали водой и сушили. Перекристаллизацией из изопропанола с последующим промыванием отфильтрованного продукта горячим метанолом получали чистую соль (1,0 г), т.пл. 214-216°C (разлагается). Найдено, %: С 64,95; Н 7,6; N 2,2; Cl 6,25. Для $C_{33}H_{43}NO_7(HCl)(1/2 H_2O)$, требуется С 64,84; Н 7,4; N 2,3; Cl 5,8; 3480 (ОН), 1757 и 1735 в cm^{-1} .

Ангидридный способ

Бупренорфин (1,7 г, 0,0036 моль) и янтарный ангидрид (1,1 г, 0,011 моль) растворяли в подогретой смеси сухой простой эфир: ацетонитрил в отношении 3:5 (40 мл). После выстаивания в течение ночи требуемый полусукцинат (1,65 г) отфильтровывали и сушили, т.пл. 195-197°C (разлагается). Дополнительное количество материала (0,1 г) получали из маточных растворов, когда им давали возможность выстаиваться в течение дополнительных 24 часов. Найдено, %: С 69,9; Н 7,8; N 2,4. Для $C_{33}H_{49}NO_7$ требуется С 70,0; Н 7,65; N 2,5; 3460 (ОН), 1760 и 1733 в cm^{-1} .

Пример В: Синтез полуглутарата бупренорфина

(сложного бупренорфинового полуэфира глутаровой кислоты)

Раствор бупренорфина (2,1 г, 0,0045 моль) и глутарового ангидрида (1,6 г, 0,014 моль) в смеси сухой простой эфир: ацетонитрил в отношении 3:5 (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней, во время которых выпадала в осадок соль полуглутарата бупренорфина и глутаровой кислоты в виде плотного твердого вещества белого цвета. Твердое вещество отфильтровывали и промывали сухим простым эфиром (40 мл). При промывании получали соль в виде кристаллического твердого вещества белого цвета (1,4 г), температура плавления 160-161,5°C. Соль растворяли в минимальном количестве холодного метанола (12 мл) и затем добавляли избыток сухого простого эфира (60 мл) с последующим добавлением раствора HCl в простом эфире. Это приводило к осаждению белого твердого вещества, которое отфильтровывали и промывали сухим простым эфиром. Перекристаллизацией из смеси метанол/простой эфир получали чистый полуглутарат бупренорфина в виде моногидрата гидрохлорида (0,9 г), температура плавления 214-215°C (разлагается). Найдено, %: С 63,85; Н 7,75; N 2,08. Для $C_{34}H_{47}NO_7(HCl)(H_2O)$ требуется С 64,18; Н 7,92; N 2,20; 3340 (ОН), 1750 и 1720 в cm^{-1} .

Пример С: Синтез полуадипата бупренорфина

(сложного бупренорфинового полуэфира адипиновой кислоты)

Бупренорфин (96 г, 0,2 моль) растворяли в недавно высушенном тетрагидрофуране. К раствору добавляли адипиновую кислоту (129,2 г, 0,8 моль) и DCCI (100 г, 0,48 моль). Смесь перемешивали в течение 6 дней и затем добавляли дополнительные количества адипиновой кислоты (30 г) и DECI (25 г). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение трех дней. После указанного времени перемешивание прекращали и давали смеси возможность отстояться в течение трех дней. Твердые вещества отфильтровывали и затем удаляли растворитель из растворенного материала. При растворении в минимальном количестве метанола с последующим добавлением смеси этанол/HCl получали твердый гидрохлорид полуадипата бупренорфина (86 г), который очищали перекристаллизацией из этанола. Очищенный материал имел температуру плавления 270-272°C (разлагается). Найдено, %: С 66,49; Н

8,12; N 2,23; Cl 5,53. Для $C_{35}H_{50}NO_7Cl$ требуется C 66,49; H 7,97; N 2,22; Cl 5,61; 3440 (ОН) 1762 и 1739 в cm^{-1} .

Альтернативный способ: К раствору 4-диметиламинопиридина (1,232 г, 0,010 моль, катализатор ацилирования) в тетрагидрофуране (1,5 л, ТГФ) при перемешивании добавляли бупренорфин в виде свободного основания (93,534 г, 0,20 моль) и затем адипиновую кислоту (239,952 г, 1,64 моль). Суспензию перемешивали в течение 20 минут и добавляли дициклогексилкарбодиимид (45,409 г, 0,22 моль) в течение приблизительно 30 минут, в то же время с помощью охлаждения холодной водой поддерживая температуру в интервале 16-21°C. Перемешивание продолжали в течение ночи. Нерастворимый осадок (в основном дициклогексилмочевину) удаляли фильтрованием в вакууме и дополнительно промывали ТГФ. Растворитель из фильтрата удаляли в вакууме (извлечено 960 мл). Осадок (в основном адипиновую кислоту) удаляли фильтрованием, дополнительно промывали небольшим количеством ТГФ и сушили на воздухе. Объединенные фильтраты перемешивали при комнатной температуре и обрабатывали концентрированной хлористоводородной кислотой (20,606 г, 0,20 моль). Полученный осадок удаляли фильтрованием, промывали ТГФ и сушили на воздухе. Полученный неочищенный продукт перекристаллизовывали из смеси этанол/дихлорметан с горячим фильтрованием и удалением растворителей в вакууме для концентрирования суспензии. Твердое вещество удаляли фильтрованием, промывали этанолом и сушили, получая при этом гидрохлорид полуадипата бупренорфина (87,525 г). Идентичность материала подтверждали путем получения полного 1H и ^{13}C ЯМР-спектра и сравнением полученных спектров с ЯМР-спектрами гидрохлорида бупренорфина.

Пример D: Синтез полу-3-метилглутарата бупренорфина

Раствор бупренорфина (6,8 г, 0,0146 моль) и 3-метилглутаровый ангидрид (5,13 г, 0,04 моль) перемешивали со смесью сухой простой эфир:ацетонитрил в отношении 3:5 (160 мл) в течение двух дней при комнатной температуре, после чего ТСХ (SiO_2 , метанол/этилацетат/880 аммиак, 25:74,5:0,5) показывала присутствие значительного количества оставшегося бупренорфина. Добавляли дополнительное количество ангидрида и продолжали перемешивание в течение дополнительных 24 часов. Реакционную смесь выливали в сухой простой эфир (600 мл) и затем добавляли раствор HCl в простом эфире. Полученный в результате осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси метанол/простой эфир. При этом получали гидрат гидрохлорида полу-3-метилглутарата бупренорфина в виде кристаллического твердого вещества белого цвета (4,5 г). Твердое вещество перекристаллизовывали еще три раза, получая при этом 1,8 г продукта, температура плавления 213-216°C (разлагается). Найдено (в %): C 63,73; H 8,16; N 2,10. Для $C_{35}H_{47}NO_6(HCl)(H_2O)$ требуется C 64,65; H 8,6; N 2,15.

Пример E: Синтез полу-3,3-диметилглутарата бупренорфина

К раствору бупренорфина (7,05 г, 0,015 моль) в смеси сухой простой эфир/бензол при отношении 1:3 (200 мл) добавляли гидрид натрия (0,72 г, 0,015 моль, 50% дисперсия в масле). После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 часа добавляли 3,3-диметилглутаровый ангидрид (4,26 г, 0,03 моль). Продолжали перемешивание в течение 7 часов, после чего добавляли дополнительное количество гидроксида натрия (0,72 г, 0,015 моль) и 3,3-диметилглутарового ангидрида (4,0 г, 0,028 моль). После выстаивания в течение двух дней при комнатной температуре смесь упаривали досуха и добавляли метанол (20 мл). Раствор элюировали на колонке с диоксидом кремния, применяя смесь этилацетат/0,5% 880 аммиак. Первые три фракции

содержали чистый бупренорфин; остальные фракции состояли из требуемого сложного полуэфира. Фракции объединяли, растворяли в минимальном количестве метанола (10 мл) и добавляли избыток простого эфира с последующим добавлением раствора HCl в простом эфире. Твердое вещество, которое выпадало в осадок, отфильтровывали и перекристаллизовывали пять раз из смеси этанол/простой эфир, получая при этом гидрохлорид полу-3,3-диметилглутарата бупренорфина в виде кристаллического твердого вещества белого цвета (1,5 г), температура плавления 216-219°C (разлагается). Найдено (в %): C 66,39; H 8,50; N 2,16. Для $C_{36}H_{51}NO_7(HCl)$ требуется C 66,91; H 8,11; N 2,17; 3300 (ОН), 1730 и 1720 в cm^{-1} .

Пример F: Синтез полудигликолята бупренорфина

Раствор бупренорфина (6,8 г, 0,0146 моль) и дигликолевого ангидрида (5,1 г, 0,044 моль) в смеси сухой простой эфир: ацетонитрил в отношении 3:5 (100 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли раствор HCl в простом эфире с последующим добавлением сухого простого эфира (500 мл), получая при этом плотный белый осадок, который отфильтровывали, промывали сухим простым эфиром и сушили. После двух перекристаллизаций из смеси этанол/простой эфир получали полудигликолят бупренорфина в виде моногидрата гидрохлорида (4,5 г), температура плавления 186-189°C (разлагается). Найдено (в %): C 62,04; H 7,73; N 2,10. Для $C_{33}H_{45}NO_8(HCl)(H_2O)$ требуется C 62,10; H 7,78; N 2,19; 1780, 1760 и 1720 в cm^{-1} .

Пример G: Синтез полутиодигликолята бупренорфина

Тиодигликолевый ангидрид получали способом, описанным в публикации Morrill и др., J.Org.Chem., 26, 4103 (1961). Тиодигликолевую кислоту (32,4 г, 0,216 моль) и трихлорид фосфора (9,2 г, 5,5 мл, 0,065 моль) перемешивали при 55°C в хлороформе (40 мл), пока не прекращалось выделение газообразного HCl. Затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа, после чего добавляли дополнительное количество (4,6 г, 2,9 мл, 0,033 моль) трихлорида фосфора. После добавления осаждалось маслянистое вещество, и нагревание с обратным холодильником продолжали в течение дополнительного 1 часа. Затем с маслянистого вещества декантировали горячий раствор хлороформа и оставляли в сторону для охлаждения. Осаждалось кристаллическое твердое вещество белого цвета, которое отфильтровывали и сушили (24,6 г). ТСХ (SiO_2 , хлороформ/метанол 4:1) показывала один основной компонент плюс очень небольшое количество исходной дикислоты. Раствор бупренорфина (6,8 г, 0,0146 моль) и тиодигликолевого ангидрида (11,6 г, 0,088 моль) в смеси сухой простой эфир:ацетонитрил при отношении 3:5 (160 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Осаждалось маслянистое вещество и перемешивание прекращали. Смесь оставляли стоять в течение 48 часов. Образовывалось белое твердое вещество, которое отфильтровывали и растворяли в горячем метаноле (25 мл). Добавляли сухой простой эфир (500 мл) с последующим добавлением раствора HCl в простом эфире. Осаждалось белое твердое вещество (6,4 г). Порцию 2,5 г полученного вещества перекристаллизовывали из смеси метанол/простой эфир, получая при этом требуемый моногидрат гидрохлорида полудитиогликолята бупренорфина (2,1 г), температура плавления 225-226°C (разлагается). Найдено (в %): C 60,50; H 7,30; N 2,03. Для $C_{33}H_{45}NO_7S(HCl)(H_2O)$ требуется C 60,57; H 7,39; N 2,14; 3300 (ОН), 1745 и 1710 в cm^{-1} .

Пример H: Синтез полуиминодиацетата бупренорфина

Дициклогексиламиновую соль N-бензилоксикарбонилиминодиуксусной кислоты

смешивали со смесью 10%-ной лимонной кислоты и этилацетата и энергично встряхивали. Добавляли твердую лимонную кислоту до тех пор, пока два слоя не становились прозрачными; этилацетатный слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили, применяя $MgSO_4$, и упаривали, получая при этом желтое маслянистое вещество. Порцию такого вещества подвергали взаимодействию при $0^\circ C$ с эквимольным количеством N,N'-дициклогексилкарбодиимина в метиленхлориде в течение 1 часа и затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Отфильтровывали дициклогексилмочевину и выпаривали метиленхлорид, получая при этом ангидрид в виде белого твердого вещества. Перекристаллизацией из смеси этилацетат/петролейный эфир получали N-бензилоксикарбонилиминодиуксусный ангидрид в виде кристаллического твердого вещества белого цвета; 1800, 1770, 1680 в cm^{-1} .

Раствор N-бензилоксикарбонилиминодиуксусного ангидрида (5,9 г, 0,025 моль) и бупренорфина (4,3 г, 0,009 моль) в смеси сухой простой эфир:ацетонитрил при отношении 3:5 (102 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Полу-N-бензилоксикарбонилиминодиацетат бупренорфина, который выпадал в осадок, отфильтровывали и затем промывали простым эфиром (7,2 г), температура плавления $133-137^\circ C$; Найдено (в %): C 66,64; H 7,44; N 4,29. Для $C_{41}H_{52}N_2O_9(H_2O)$ требуется C 67,00; H 7,41; N 3,81), 3400 (ОН), 1770 и 1700 в cm^{-1} .

Полу-N-бензилоксикарбонилиминодиацетат бупренорфина (2,0 г, 0,0028 моль) растворяли в сухом тетрагидрофуране (100 мл) и добавляли 10% Pd на угле (0,25 г). Суспензию перемешивали при комнатной температуре и барботировали через нее газообразный водород. Спустя 4 часа ТСХ показывала, что осталось очень небольшое количество исходного материала. Катализатор Pd/C отфильтровывали и к фильтрату добавляли сухой простой эфир (600 мл). Добавляли раствор HCl в простом эфире и после царапанья стороны колбы в осадок выпадало белое твердое вещество. Твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме над пятиокисью фосфора. Твердое вещество (1,2 г) относительно плохо растворялось в этаноле, хотя очень хорошо растворялось в метаноле. После промывания этанолом продукт растворяли в метаноле (небольшое количество нерастворимого твердого вещества отфильтровывали) и добавляли простой эфир. При этом получали кристаллическое твердое вещество белого цвета, которое отфильтровывали (0,25 г). ТСХ (SiO_2 , CM20) показывала один основной продукт плюс небольшое количество примеси бупренорфина. После еще двух перекристаллизаций из смеси метанол/простой эфир получали очищенный моногидрат дигидрохлорида полуиминодиацетата бупренорфина (0,1 г), температура плавления $214^\circ C$; Найдено (в %): C 58,96; H 7,59; N 3,17. Для $C_{33}H_{46}N_2O_7(HCl)(H_2O)$ требуется C 58,83; H 7,48; N 4,16. 3450 (ОН), 1770 и 1630 в cm^{-1} .

Пример I: Синтез 3-(3-карбометилоксипропионил)бупренорфина

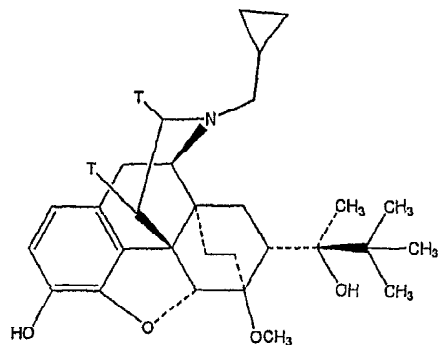
Полусукцинат бупренорфина (2,1 г) (см. пример А) перемешивали в метаноле (50 мл) и обрабатывали избытком раствора диазометана в простом эфире (свежеперегнаный). После удаления метанола остаток растворяли в этилацетате и фильтровали через колонку с оксидом алюминия (степень чистоты I; 9" x 1"). Фильтрат упаривали и остаток перекристаллизовывали из смеси простой эфир/легкий петролейный эфир, получая при этом 1,58 г материала с температурой плавления $119,5-121^\circ C$; Найдено (в %): C 70,3; H 7,8; N 2,5. Для $C_{33}H_{45}NO_7$ требуется C 70,45; H 7,8; N 2,4. 3440 (ОН), 1766, и 1750 в cm^{-1} .

Соль в виде гидрохлорида получали с помощью раствора HCl/простой эфир, температура плавления 254-254,5°C. Найдено (в %): C 66,0; H 7,8; N 2,4; Cl 5,9. Для $C_{34}H_{45}NO_7(HCl)$ требуется C 66,3; H 7,5; N 2,3; Cl 5,57. 3450 (OH), 1763, 1735 и 1618 в cm^{-1} .

Пример J: Фармакокинетика *in-vitro*

Измеряли степень гидролиза *in-vitro* сложных полуэфиров бупренорфина в плазме или крови различных особей (результаты см. в таблице 1, приведенной ниже).

а) **Радиохимические соединения:** Меченные радиоактивным изотопом сложные полуэфиры бупренорфина получали из [15,16- 3H]-бупренорфина **18**, применяя описанные выше способы этерификации, например, путем взаимодействия **18** с подходящим ангидридом, получая при этом требуемый сложный полуэфир. Специфические активности изменялись в диапазоне 20-800 мКи/мг.



Структура [15,16- 3H] бупренорфина **18**; T=триций

б) **Кровь и плазма:** Кровь получали от людей, добровольно согласившихся стать испытуемыми, собак породы бигль или бабуинов с помощью пункции из вены и от других особей путем терминальной пункции сердца. Кровь собирали в гепаринизированные пластиковые пробирки, а плазму, если требовалась, получали с помощью центрифугирования (3000 g, 10 мин). Плазму, если ее не использовали немедленно, хранили при -20°C.

с) **Инкубации *in-vitro*:** Исследования проводили при 37°C с помощью термостатически регулируемой встряхивающей водяной бани. Образцам плазмы или крови (с добавлением буфера или без него) в конических стеклянных пробирках давали нагреться до 37°C и перед инкубацией инициировали путем добавления подходящей аликвоты (3-30 мкл) водного раствора гидрохлорида сложного полуэфира. Инкубации осуществляли при исходной концентрации 0,1-30 мкг/мл.

После различного времени инкубации аликвоты плазмы или крови (100 мкл) помещали в пластиковые пробирки Эппендорфа, быстро замораживали на бане ацетон/лед и добавляли метанол (100 мкл). Пробирки встряхивали, затем центрифугировали на центрифуге Эппендорфа 3200 (1 минуту) и проводили хроматографию надосадочной жидкости, как описано ниже.

д) **Тонкослойная хроматография:** ТСХ осуществляли на пластинах Merck из силикагеля 60 F254 (толщиной 0,25 мм). Применяли следующие системы растворителей:

i) смесь хлороформ/метанол 20:1 (об./об.), содержащая 0,5% (об./об.) NH_4OH (удельная плотность 0,88);

ii) смесь этилацетат/метанол 75:25 (об./об.), содержащая 1% (об./об.) NH_4OH (удельная плотность 0,88).

Описанные ранее метанольные надосадочные жидкости наносили на стартовую линию пластин 20×5 см, сушили и элюировали, применяя подходящую систему

растворителей. Проводили совместную хроматографию аутентичных меченых образцов сложного эфира и бупренорфина, чтобы потом наглядно наблюдать под УФ-светом коротковолнового диапазона. После элюирования диоксид кремния удаляли в виде 1 см зон в сцинтилляционные флаконы и встряхивали с 2 мл воды и 5 мл ES299 (Packard) или подобной основной сцинтилляционной жидкостью. Флаконы считывали для ^3H (в виде числа импульсов в минуту) в сцинтилляционном спектрометре Packard 2450 или Intertechnique SL 4221.

е) Обработка результатов: Результаты исследования радиохроматограмм выражали в виде процентного содержания оставшегося исходного сложного эфира относительно общей извлеченной радиоактивности. Результаты представляли графически на полулогарифмической бумаге в зависимости от времени и значений периода полувыведения в первом приближении, полученных из полученных прямых линий.

ф) Результаты: Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1 Значения периода полувыведения в первом приближении <i>in-vitro</i> для полуадипата бупренорфина в плазме и забуференной крови различных особей			
Особи	Исходная концентрация сложного эфира (мкг/мл)	$t_{1/2}$ плазмы (часы)	$t_{1/2}$ забуференной крови (часы)
Человек	3,0	4,3-4,8	7,5-9,6
	0,25	3,3-4,8	-
Собака	3	24	4,6
Бабуин	3	5	-
Крыса	3	0,4	0,18
Морская свинка	3	0,16	0,10
Кролик	3	0,07	0,03
Мышь	3	0,03	0,02

Полученные результаты показывают, что полуадипат бупренорфина сохраняется в плазме и высвобождает бупренорфин в течение удлиненного периода времени.

Пример К: Фармакокинетика *in-vivo*

Определения уровней бупренорфина и сложных полуэфиров бупренорфина в плазме проводили на собаках породы бигль с помощью газохроматографического/масс-спектрометрического метода анализа (ГХ/МС) после перорального введения полуадипата бупренорфина и полуглутарата бупренорфина.

а. Введение *in-vivo*: Собак породы бигль выбрали для моделирования фармакокинетических параметров эстеразной активности, которая отвечает за гидролиз *in-vivo* сложных полуэфиров до бупренорфина. Выбор сделан в результате широкого исследования *in-vitro* нескольких сложных эфиров в цельной крови и плазме некоторых особей животных в сравнении с кровью и плазмой человека. Было обнаружено, что кровь особей грызунов - крыс, мышей, морской свинки и кролика, с высокой эстеразной активностью быстро гидролизовала сложные полуэфиры, тогда как у высших особей - собаки и бабуина, кровь ведет себя подобно человеческой крови со значительно более медленно протекающим гидролизом (см. табл.1). Таким образом, в качестве предпочтительного экспериментального животного была выбрана собака.

Для сложного полуэфира адипиновой кислоты (адипата) фармакокинетическое исследование повторяли при значительно более высокой дозе (63 мг/кг), вводимой перорально собакам породы бигль, в сравнении с эквивалентной дозой (50 мг/кг) исходного бупренорфина.

б. Получение образцов крови и их хранение: Образцы крови (2 мл) брали путем

пункции из вены через 0,5, 1, 2, 5, 8 и 24 часов после введения дозы. Чтобы свести к минимуму любую возможность гидролиза сложных полуэфиров, сразу после получения образцы крови хранили на льду, плазму, выделенную в охлаждаемой центрифуге, переносили в плоские пробирки и до проведения анализа хранили при -20°C.

с. Аналитические способы

Для определения свободного бупренорфина

Все действия, связанные с экстракцией и получением производных, осуществляли в стеклянной посуде, силанизированной путем обработки 5% триметилхлорсиланом (TMCS) в толуоле.

Плазму (0,25 мл) в 15 мл конической центрифужной пробирке смешивали с 10 мкл (1 мкг) внутреннего стандарта N-н-пропилнорбупренорфина в метаноле. Добавляли дважды перегнанный аналитической степени чистоты (AR) простой диэтиловый эфир (5 мл), содержимое пробирки перемешивали встряхиванием в течение 1 мин и центрифугировали при 2000 об./мин в течение 10 минут. Эфирный слой переносили в чистую пробирку и повторяли процесс с 4 мл простого эфира. Объединенные эфирные слои упаривали досуха в токе N₂ и пробирки, содержащие экстрагированные остатки, помещали в эксикатор над пятиокисью фосфора на 16-24 часа для удаления следов воды. К высушенным остаткам добавляли толуол (дважды перегнанный, аналитической степени чистоты (AR)) (20 мкл), триэтиламин в толуоле (0,1 М, 20 мкл) и гептафтормасляный ангидрид (HFBA, 10 мкл). После тщательного перемешивания в течение 1 минуты раствор оставляли стоять в течение 15 минут при комнатной температуре. Добавляли фосфатный буфер (0,5 М, pH 6,0, 50 мкл) для гидролиза любого непрореагировавшего HFBA и содержимое пробирки перемешивали в течение 30 секунд. После центрифугирования при 2000 об./мин в течение 10 мин брали порцию (5 мкл) верхней органической фазы для ГХ/МС-анализа.

Для определения суммарного бупренорфина

Плазму (0,25 мл) в 15 мл конической центрифужной пробирке смешивали с 10 мкл (1 мкг) внутреннего стандартного раствора и буфером на основе глицина-гидроксида натрия (промытого простым эфиром, 0,2 М, pH 10,4, 0,25 мл). После перемешивания в течение 30 секунд пробирку закрывали притертой пробкой и оставляли стоять при комнатной температуре в течение 18 часов для того, чтобы прошел гидролиз любого неизмененного адипата бупренорфина.

После гидролиза образец плазмы переносили в пробирку ClinElut™ (тип CE 1003, Scientific Marketing Associates, London) и давали возможность адсорбироваться на слое. Через пробирку пропускали три порции дважды перегнанного простого диэтилового эфира (3×5 мл) и собирали в чистую коническую центрифужную пробирку. Простой эфир упаривали в токе газообразного N₂ и пробирку переносили в эксикатор с пятиокисью фосфора.

К высушенному остатку добавляли толуол (20 мкл) и гептафторбутирилимидазол (HFBI, 20 мкл), перемешивали в течение 1 минуты и оставляли стоять при комнатной температуре в течение 15 минут. Реакционную смесь упаривали досуха при комнатной температуре в атмосфере азота и обрабатывали остаток толуолом (30 мкл). Порцию полученного экстракта брали для ГХ/МС-анализа.

Калибровочная кривая

Ежедневно в течение дня перед анализом всех образцов, полученных от трех собак, принимавших одинаковую дозу, снимали калибровочную кривую, получаемую на

основе маточных растворов. Для доз 0,4 и 4,0 мг/кг диапазон значений, используемых при калибровке, составлял 2-20 нг/0,25 мл плазмы, и для дозы 40 мг/кг - 5-50 нг/0,25 мл. Такие же отметки на калибровочных кривых получали на протяжении процедуры гидролиза. Графики зависимости отношения высот пиков от количества добавленного бупренорфина строили по результатам ежедневного анализа и применяли для получения количественных результатов, получаемых от образцов, обработанных в течение этого дня.

d) Измерительная аппаратура

Объединенный анализ с использованием газовой хроматографии/масс-спектрометрии (ГХ/МС) осуществляли, применяя газовый хроматограф Pye 104, соединенный с масс-спектрометром LKB 2091 через двухступенчатый струйный сепаратор из нержавеющей стали. Стекланную колонку (1 м × 4 мм в диаметре) заполняли 3% OV-1 на твердом носителе Gas-Chrom QTM (100-120 меш)(JJ's Chromatography, Kings Lynn), выдержанном в течение ночи при 300°C. Скорость потока газа-носителя гелия составляла 30 мл/мин. Рабочие температуры в хроматографической колонке, сепараторе и источнике ионов составляли 290°C, 280°C и 290°C соответственно. Применяли ионизирующее напряжение 20 эВ и ток коллектора 50 мкА.

Мониторинг выбранных ионов при m/e 562 (основной пик внутреннего стандарта, производного HFB) осуществляли путем быстрого переключения ускоряющего напряжения с помощью вспомогательного прибора LKB 2091-710 M.I.D. При напряжении 3,5 кВ калибровочный коэффициент для m/e 562 составлял 52620. Другие рабочие параметры M.I.D. были следующими: параметр настройки коэффициента усиления предварительного усилителя - 3, параметр настройки напряжения на электронном умножителе - 800, продолжительность пика - 64 секунды и коэффициент усиления M.I.D. - в диапазоне от 10 до 500. Сигналы от контролируемых каналов регистрировались на осциллографическом регистраторе SE 3006 UV со скоростью записи диаграммы 1 см/мин. Для количественного определения рассчитывали отношения высот пиков ионов, обращаясь к ежедневной отметке на калибровочной кривой.

e) Результаты

На фиг. 3А приведен график, показывающий средние концентрации в плазме (в нг/мл) полуадипата бупренорфина и бупренорфина, образующегося в результате гидролиза, в зависимости от времени после перорального введения (глотания) дозы 63 мг/кг полуадипата бупренорфина первой группе собак породы бигль; и на фиг. 3В приведен график, показывающий средние концентрации в плазме (в нг/мл) бупренорфина в зависимости от времени после перорального введения (глотания) дозы 50 мг/кг бупренорфина второй группе собак породы бигль. На графиках воспроизводятся результаты, описанные выше (см. фиг. 1А и 1В), только с применением значительно более высокой дозы (63 мг/кг, фиг. 3А), вводимой перорально собакам породы бигль в сравнении с практически эквивалентной дозой (50 мг/кг, фиг. 3В) исходного бупренорфина. Как в случае с более низкой дозой, уровни исходного сложного эфира (негидролизованного сложного эфира) в плазме были существенно выше, чем уровни высвобожденного бупренорфина, и концентрации в плазме исходного сложного эфира поддерживались в течение 6 часов. Максимальный уровень бупренорфина, полученного из сложного эфира, достигался спустя 1 час, и был равен приблизительно удвоенному максимальному уровню, достигаемому с неэтерифицированным бупренорфином.

Фармакокинетический профиль высокой пероральной дозы полуадипата бупренорфина, вводимой ежедневно в течение 28 дней собакам породы бигль, показан на фиг. 4. На 28 день уровни бупренорфина, высвобождаемого из сложного эфира, в плазме поддерживались в течение более 24 часов, тогда как уровни исходного сложного эфира быстро снижались спустя 2 часа. Хотя у самцов собак и самок собак такие профили качественно отличались.

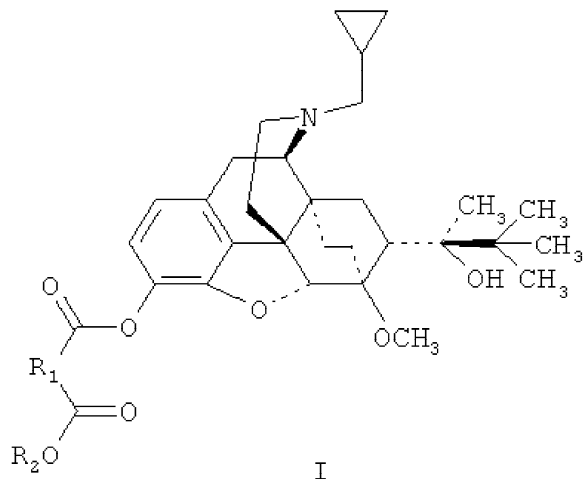
Полученные фармакокинетические профили показывают, что полуадипат бупренорфина при пероральном введении имеет более высокую биодоступность, чем можно получить от бупренорфина в чистом виде. При высоких дозах, которые применяются при лечении злоупотребления опиатами, ожидается, что продолжительность действия описанных в данном описании сложных полуэфиров (или их солей) будет более длительной, чем можно обеспечить с помощью эквивалентной дозы бупренорфина, что отражено в устойчивых уровнях полуадипата в плазме, описанных выше. Кроме того, ожидается, что максимальные уровни описанных здесь сложных полуэфиров (или их солей) в плазме будут достигаться значительно позже, чем максимальные уровни, достигаемые с помощью эквивалентной дозы бупренорфина.

ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следует понимать, что хотя изобретение описано на основе его подробного описания, вышеприведенное описание предназначается для иллюстрации и не ограничивает объем изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации входят в объем следующей формулы изобретения.

Формула изобретения

1. Соединения структурной формулы I или их соли:



в которой R_1 представляет собой

(1) C_1 - C_{10} -алкил с прямой или разветвленной цепью, необязательно замещенный ароматическим кольцом, или

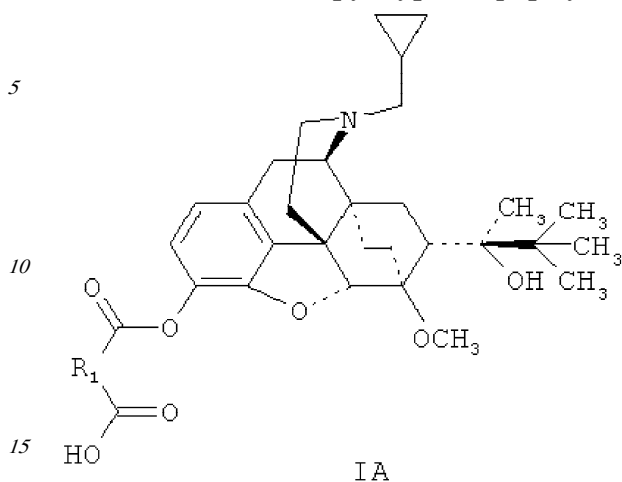
(2) $-(CH_2)_nX(CH_2)_n-$, в котором каждое n равно целому числу от 0 до 2, X представляет собой O, S, NH

и где R_2 представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил с прямой или разветвленной цепью.

2. Соединения по п.1, где R_1 выбран из группы, состоящей из $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$ и $-CH_2NHCH_2-$.

3. Соединения по п.1 или 2, где R_2 представляет собой H.

4. Соединения структурной формулы IA или их соли:



где R_1 представляет собой

(1) C_1 - C_{10} -алкил с прямой цепью, или

20 (2) C_1 - C_8 -алкилен с прямой цепью, замещенный 1-4 метильными группами или фенильной группой.

5. Соединения по п.4, где R_1 представляет собой C_2 - C_5 -алкилен с прямой цепью.

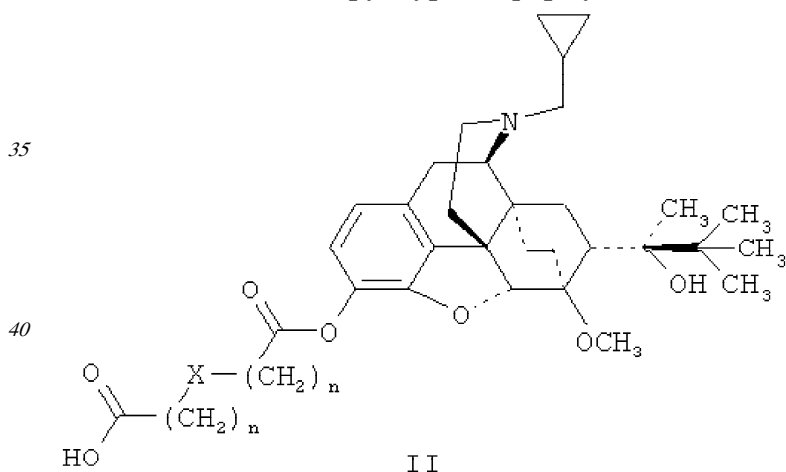
6. Соединения по п.5, где R_1 выбран из группы, состоящей из $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ и $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

7. Соединение по п.6, где R_1 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2-$.

8. Соединение по п.6, где R_1 представляет собой $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

9. Соединения по п.4, где R_1 представляет собой $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ или $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$.

30 10. Соединения структурной формулы II или их соли:



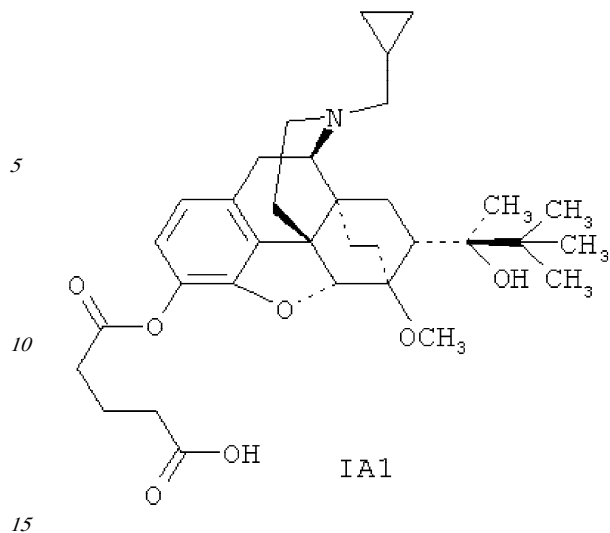
45 где каждое n равно целому числу от 0 до 2, и X представляет собой O, S, NH.

11. Соединения по п.10, где каждое n равно 1.

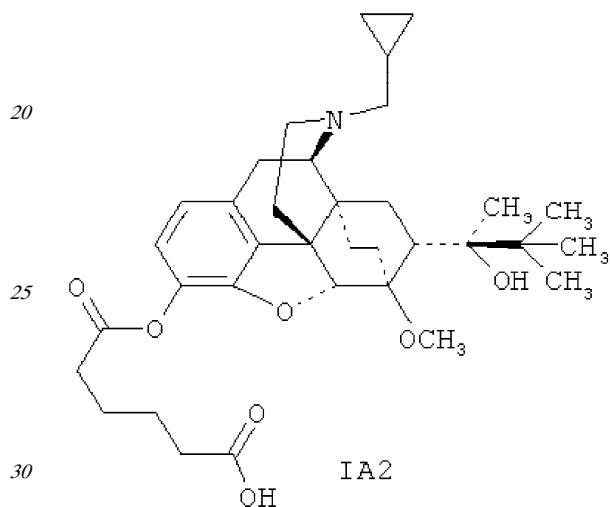
12. Соединения по п.11, где X представляет собой S, NH.

13. Соединение по п.11, где X представляет собой O.

50 14. Соединение со структурной формулой IA1 или его соли:



15. Соединение структурной формулы IA2 или его соли:



35 16. Способ лечения злоупотребления опиатами и/или опиатной зависимости у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений по пп.1, 4, 10, 14 или 15.

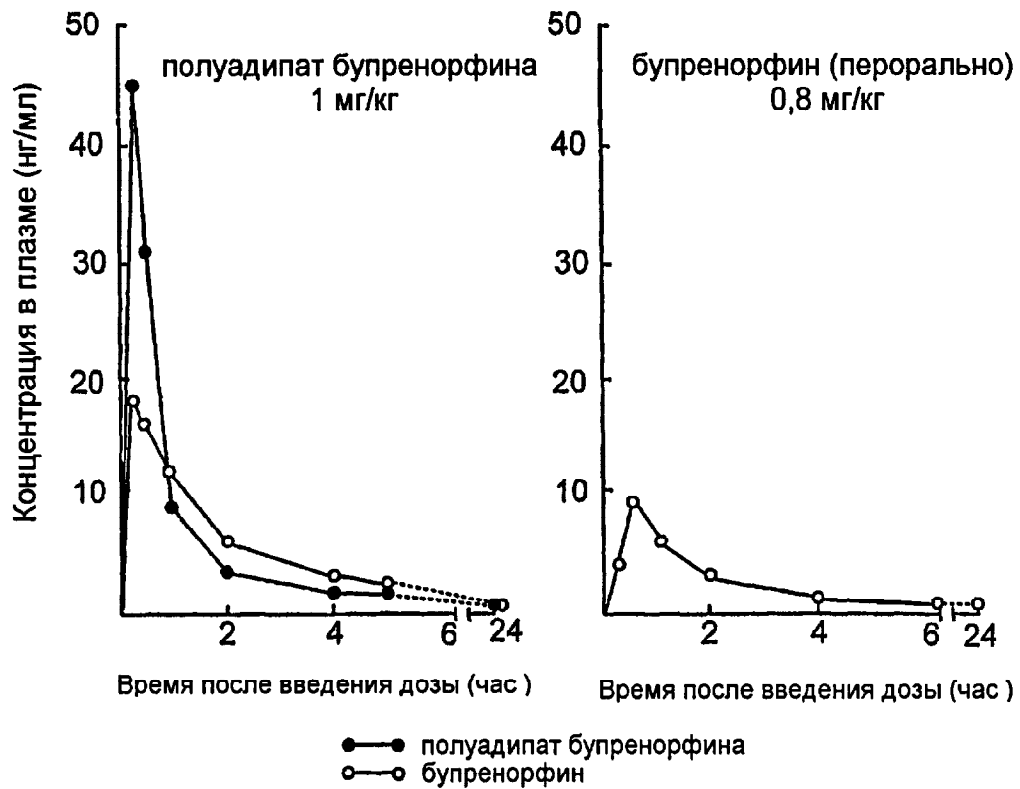
17. Способ по п.16, где одно или несколько соединений вводят перорально или сублингвально.

40 18. Способ обезболивания или лечения боли от умеренной до сильной у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений по п.1, 4, 10, 14 или 15.

45 19. Производные бупренорфина по гидроксильной группе фенола, включающие в себя фрагмент, присоединяемый к атому кислорода предшествующей фенольной гидроксильной группы, где указанный фрагмент, включает концевую группу в виде карбоновой кислоты или ее соли.

20. Применение соединения структурных формул I, IA, II, IA1 или IA2 в качестве средства, высвобождающего терапевтическое количество бупренорфина в организме пациента.

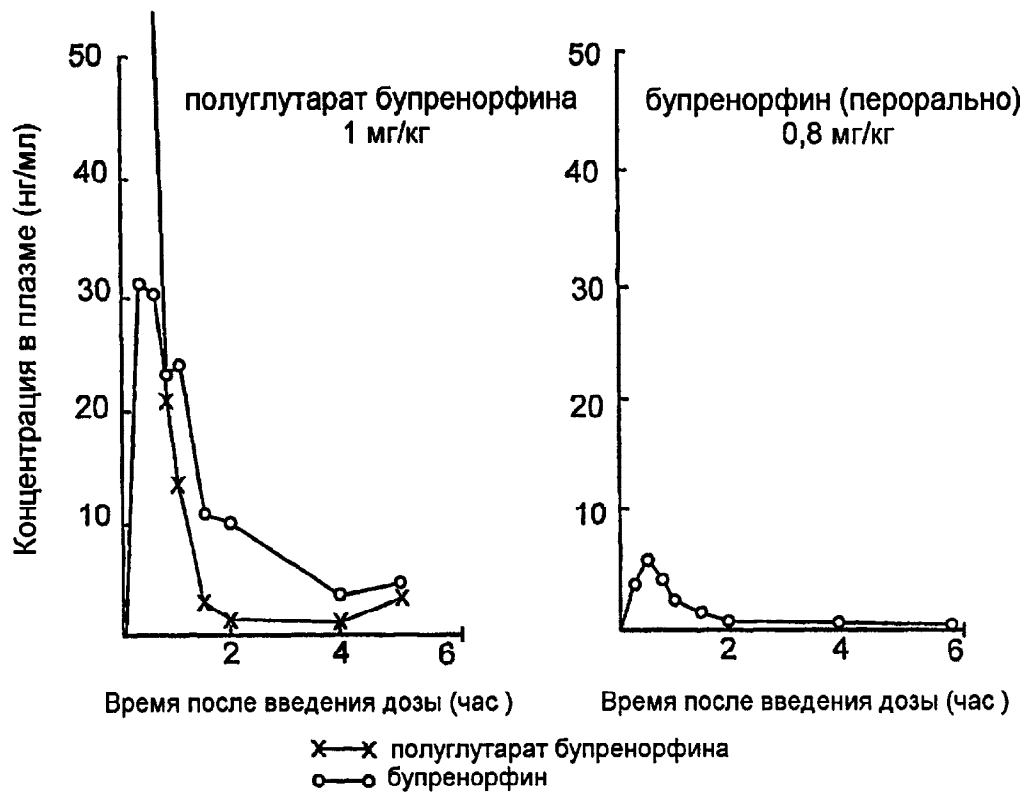
Фармакокинетика бупренорфина и полуадипата бупренорфина
после перорального введения собакам



Фиг. 1А

Фиг. 1В

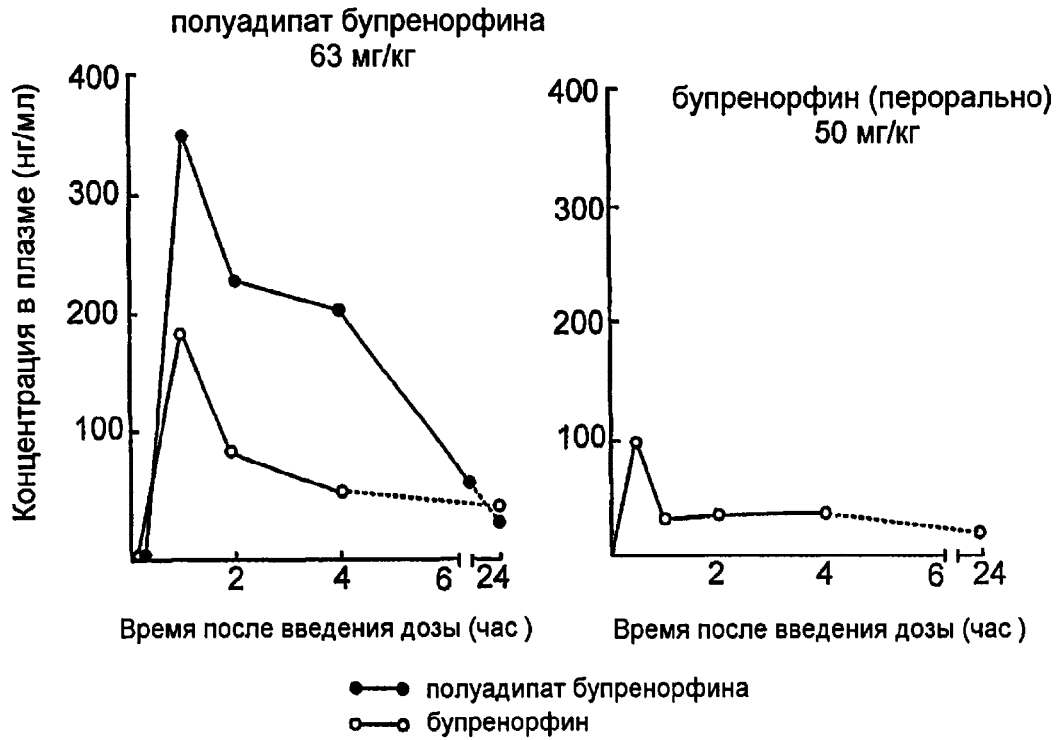
Фармакокинетика бупренорфина и полуглутарата бупренорфина
после перорального введения собакам



Фиг. 2А

Фиг. 2В

Фармакокинетика бупренорфина и полуадипата бупренорфина
после перорального введения собакам



Фиг. 3А

Фиг. 3В

Уровни бупренорфина в плазме собак на 28 день
после перорального приема доз полуадипата
бупренорфина по 40 мг/кг в сутки

