

I226830

發明專利說明書

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 91133175 ※IPC分類： A61K31/04

※ 申請日期： 91-11-12

壹、發明名稱

(中文) 新穎的布皮諾芬(BUPRENORPHINE)酯衍生物暨其製備方法，以及長效作用鎮痛藥學組成物

(英文) NOVEL ESTER DERIVATIVES OF BUPRENORPHINE AND THEIR PREPARATION PROCESSES, AND LONG ACTING ANALGESIC PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

貳、發明人(共 1 人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 王志中

(英文) Jhi-Joung WANG

住居所地址：(中文) 710 台南縣永康市中華路 901 號

(英文) No. 901, Chung Hwa Rd., Yung Kang City, Tainan County, Taiwan 710

國籍：(中文) 中華民國 (英文) R.O.C.

參、申請人(共 1 人)

申請人 1 (如申請人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 財團法人奇美醫院

(英文) Chi Mei Foundation Medical Center

住居所或營業所地址：(中文) 710 台南縣永康市中華路 901 號

(英文) No. 901, Chung Hwa Rd., Yung Kang City, Tainan County, Taiwan 710

國籍：(中文) 中華民國 (英文) R.O.C.

代表人：(中文) 詹啟賢

(英文) Chi S. CHAN

☐ 續發明人或申請人續頁 (發明人或申請人欄位不敷使用時，請註記並使用續頁)

捌、聲明事項

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項□第一款但書或□第二款但書規定之期間，其日期為：_____

☐ 本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☐ 主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____
9. _____
10. _____

☐ 主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. _____
2. _____
3. _____

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係有關新穎的布皮諾芬(buprenorphine)酯衍生物，特別是有關布皮諾芬單羧酸酯衍生物與二布皮諾芬二羧酸酯衍生物，相較於布皮諾芬氫氯化物，該等衍生物展現出一更長的鎮痛效果。本發明亦有關用以製備該等新穎布皮諾芬酯衍生物的方法，以及含有一選自於布皮諾芬鹼與該等新穎布皮諾芬酯衍生物的化合物之長效作用鎮痛藥學組成物。

【先前技術】

相關技藝的描述

經延長的止痛效力(prolonged analgesia)是為蒙受中度至嚴重疼痛(諸如手術後疼痛以及癌症疼痛)之病患所特別需要的。目前，局部麻醉劑(local anesthetic)、弱效鎮痛劑(weak analgesic)與強效鎮痛劑(potent analgesic)被應用於本技術領域中，但它們全部都是短效作用的藥物。

局部麻醉劑，例如苦息樂卡因(xylocaine)或布比卡因(bupivacaine)，可以解除某些形式之疼痛，但它們僅能被施用於受限制的區域內。此外，局部麻醉劑是為短效作用的，且即令以椎管內注射(intrathecally)予以導入時，它們展現出一通常不會超過 6 小時的作用期。因此，對於由心臟、肺臟、腹部、骨科與產科手術以及嚴重燒傷損害與癌症末期所造成的急性與嚴重疼痛而言，局部麻醉劑是不令

玖、發明說明

人滿意的。

弱效鎮痛劑，諸如乙醯氨酚(acetaminophen)與非類固醇抗發炎劑(NSAID)，僅能減緩低度疼痛(諸如由於頭痛或牙痛所致的疼痛)，但它們對於嚴重疼痛的情況而言是沒有用的。

對於在起源上是高強度與廣範圍的疼痛而言，諸如嗎啡(morphine)、美皮瑞汀(meperidine)與吩坦尼(fentanyl)的強效鎮痛劑被使用。它們與位於中樞神經系統(CNS)內的特定鴉片受體(亦即 μ 受體)相互作用，並展現出有力的鎮痛活性。但是，所有的鴉片鎮痛劑展現出共同的缺點(Hayes, A. G. et al., Br. J. Pharmacol., Vol 79, 731, 1983)。與這些強效鎮痛劑的長時期使用有關聯的最不想要有的問題是藥癮的發生。此外，這些強效鎮痛劑在呼吸功能不佳的病人身上會引發嚴重的呼吸抑制。再者，這些強效鎮痛劑展現一相當短的作用期間(亦即 3 至 5 小時)。即令以椎管內注射予以投藥時，它們無法提供一個持續一超過 24 小時的期間之長效作用期。此外，若該一藥劑的一個較高劑量(例如，每一劑量為 0.5-1.0 mg 的嗎啡)以椎管內注射被投藥以提供一經延長的鎮痛效用時，致命的呼吸抑制有可能會發生(Baxter, A. D. et al., Can. J. Anesth., Vol 36, 503, 1989)。

布皮諾芬(buprenorphine)[化學名稱為 $5\alpha, 7\alpha(S)$ -17-環丙基-甲基]- α -(1,1-二甲基乙基)-4,5-環氧基-18,19-二氫-3-羥基-6-甲氧基- α -甲基-6,14-乙烯橋嗎啡烷-7-甲醇($5\alpha, 7\alpha(S)$ -17-

玖、發明說明

(Bickel, W. K., et al., *Chem. Pharmacol. Ther.* (1988), 43 (1):72-78; and Fudala, P.J., et al., *Clin. Pharmacol. Ther.* (1990), 47 (4):525-534)。布皮諾芬一般是採用肌肉內注射或是靜脈內注射來投藥，但作用的期間僅有 6 至 8 小時。

5 一長效作用鎮痛效果是特別為蒙受急性或慢性疼痛的病患所需要的。這些疼痛可能持續數天至數個月之久。舉例來說，急性疼痛，諸如手術後疼痛、外傷疼痛與燒傷疼痛，可能會持續 4 至 6 天；慢性疼痛，例如非惡性疼痛與癌症疼痛，可能持續數星期至數個月。

10 為了控制或延長一標的藥物於臨床使用期間當中的作用期間，已有發展出特定的藥學製品。關於布皮諾芬，由於從其自由鹼的熔點(218°C)所反映出的高程度結晶性，布皮諾芬本身不太可能作為經皮藥物輸送之一優良候選物。氫氯化物鹽類加上一穿透促進劑之使用曾被提供以作為一
15 解決方式，俾以得到布皮諾芬之足夠的皮膚穿透以達鎮痛之目的。

 例如，US 6,004,969 揭示布皮諾芬之一種經皮輸送製品，其係由下列所構成：布皮諾芬或其氫氯化物，源自中國草藥之純質組份以作為穿皮滲透促進劑，以及其它為經
20 皮製品所需要的賦形劑。

 一種前驅藥策略是另一種可能性。Stinchcomb 等人於 *Pharm. Res.* (1995), 12 (10): 1526-1529 中報告布皮諾芬的六種烷基酯前驅藥，其等的合成是從布皮諾芬氫氯化物開始，並且涉及布皮諾芬自由鹼、一種酸酐與 4-二甲基胺基

玖、發明說明

吡啶(4-dimethylamino pyridine)在作為溶劑的二甲基甲醯胺(dimethyl formamide, DMF)之存在下的反應。布皮諾芬的這六種烷基酯前驅藥之物理化學性質，包含己烷溶解度在內，被拿來與那些為布皮諾芬 HCl 以及布皮諾芬自由鹼所具者相比較。Stinchcomb 等人進一步透過無毛的小白鼠皮膚與人類皮膚來研究布皮諾芬與其 C₂-C₄ 烷基酯前驅藥的穿透性，其中輕級礦物油被使用作為供用於穿透性實驗的測試配方中之一載劑(Hirofumi Imoto et al., *Biol. Pharm. Bull.* (1996), 19 (2): 263-267; and Stinchcomb et al., *Pharm. Res.* (1996), 13 (10): 1519-1523)。

然而迄今為止，沒有一個適用於治療用途的布皮諾芬之可注射的長效作用劑型曾被描述過。此外，仍然希望能發展出布皮諾芬的新穎衍生物，其能有效地延長布皮諾芬於活體內的作用期間。

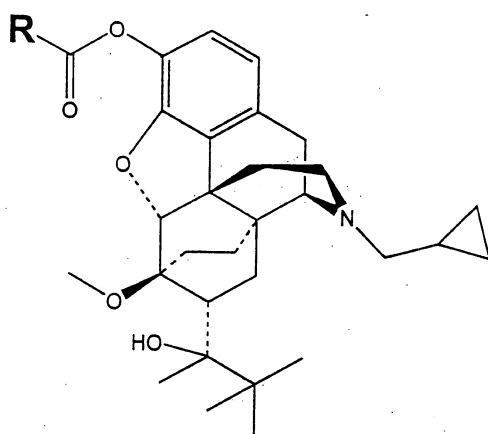
15 【發明內容】

發明概要

因此，本發明之一目的是要提供布皮諾芬的新穎衍生物，其具有相同於布皮諾芬 HCl 的活性以及一長於布皮諾芬 HCl 所具者的作用期間，藉此，該等衍生物可被用來治療蒙受嚴重疼痛的有生命個體，包括人類在內。

在第一個方面，本發明提供具有下列化學式(I)的新穎布皮諾芬(buprenorphine)單羧酸酯衍生物：

玖、發明說明

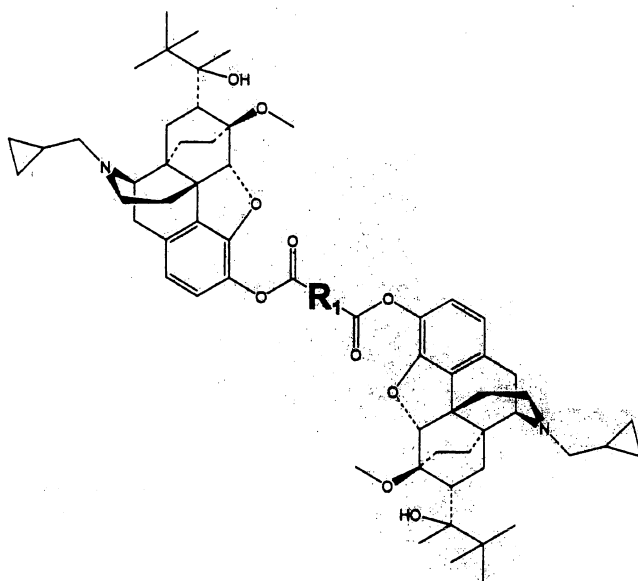


(I)

其中 R 係擇自於下列所構成的群組：一個選擇性地被一芳基基團所取代的直鏈或分枝的飽和或未飽和脂族基團，以及一個選擇性地被一直鏈或分枝的飽和或未飽和脂族基團所取代的芳基基團；

但有條件是：R 不是擇自於甲基、乙基、丙基、n-丁基、n-戊基、n-己基與異丙基。

在第二個方面，本發明提供具有下列化學式(II)的新穎二布皮諾芬二羧酸酯(dibuprenorphine dicarboxylic ester)衍生物：



(II)

玖、發明說明

其中 R_1 是一個由一選擇性地被一苯基基團所取代的飽和或未飽和脂族基團所構成的二價部分。

在第三個方面，本發明提供用以製備上述新穎的布皮諾芬酯衍生物的方法。

5 用以製備該具有化學式(I)的布皮諾芬單羧酸酯衍生物的方法包含下列步驟：

- (i) 於二氯甲烷的存在下，以三甲胺(trimethylamine)來處理布皮諾芬 HCl 或鹼；以及
- (ii) 於二氯甲烷的存在下，對得自於步驟(i)的混合物
10 加入一化學式為 $RCOOH$ 的化合物或其一酸酐(acid anhydride)或一醯基氯(acid chloride)，其中該化學式 $RCOOH$ 當中的 R 是選自於下列所構成的群組：一個選擇性地被一芳基基團所取代的直鏈或分枝的飽和或未飽和脂族基團，以及一個選
15 擇性地被一直鏈或分枝的飽和或未飽和脂族基團所取代的芳基基團。

用以製備該具有化學式(II)的二布皮諾芬二羧酸酯衍生物的方法包含下列步驟：

- (i') 於二氯甲烷的存在下，以三甲胺來處理布皮諾芬
20 HCl 或鹼；以及
- (ii') 於二氯甲烷的存在下，對得自步驟(i)的混合物加入一化學式為 $R_1(COOH)_2$ 的化合物或其一酸酐(acid anhydride)或一醯基氯(acid chloride)，其中該化學式 $R_1(COOH)_2$ 當中的 R_1 是一個由一選擇性地

玖、發明說明

被一苯基基團所取代的飽和或未飽和脂族基團所構成的二價部分。

在第四個方面，本發明提供一種鎮痛劑藥學組成物，其包含如上所述之一具有化學式(I)的布皮諾芬單羧酸酯
5 衍生物或一具有化學式(II)的二布皮諾芬二羧酸酯衍生物。

在第五個方面，本發明提供一種可注射的油懸浮液，其含有一選自於下列的化合物：布皮諾芬鹼、一具有化學式(I)的布皮諾芬單羧酸酯衍生物以及一具有化學式(II)的二布皮諾芬二羧酸酯衍生物，且該組成物當被肌肉內地或
10 皮下地投藥時會展現一更長的作用期間。

圖式簡單說明

本发明的其他特徵及優點，從下面較佳實施例的詳細說明並參照隨文檢附的圖式後，將變得明顯，在圖式中：

15 第 1 圖顯示布皮諾芬庚酸酯(buprenorphine enanthate)的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜圖；

第 2 圖顯示布皮諾芬庚酸酯的質譜圖；

第 3 圖顯示布皮諾芬庚酸酯的 UV 光譜圖；

第 4 圖顯示布皮諾芬庚酸酯的 IR 光譜圖；

20 第 5 圖顯示布皮諾芬癸酸酯(buprenorphine decanoate)的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜圖；

第 6 圖顯示布皮諾芬癸酸酯的質譜圖；

第 7 圖顯示布皮諾芬癸酸酯的 UV 光譜圖；

第 8 圖顯示布皮諾芬癸酸酯的 IR 光譜圖；

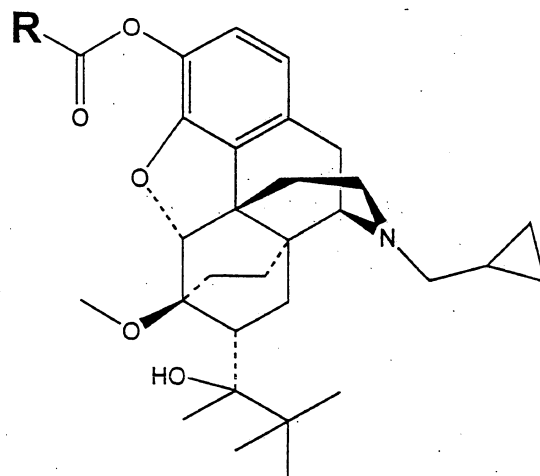
玖、發明說明

短。

基於上述，申請人致力於延長布皮諾芬的作用期間，並合成新穎的布皮諾芬酯衍生物，該等衍生物已被證明具有相同於布皮諾芬氫氯化物所具有的鎮痛活性。包含有一
5 選自於布皮諾芬鹼與依據本發明的新穎布皮諾芬酯衍生物的化合物之持續釋放藥學組成物進一步被發展出。這些組成物被證實會展現出有數天之久的長效作用鎮痛效用，並有一相當快的作用起始(在 2 個小時之內)。

位在嗎啡鹼環(嗎啡鹼、布皮諾芬、納布芬以及類似之
10 物的基本結構)的碳原子 3 上的酚基團(phenol group)之酯化會使被酯化的衍生物具有下列特性：(1)增高的親脂性(lipophilicity)；(2)對嗎啡鹼受體的低親合力；(3)副作用被減少，但被釋出的母體藥物維持相同的藥理活性；以及(4)被酯化的衍生物與母體化合物的效用與安全性維持相同
15 (Broekkamp CL et al., J. Pharm. Pharmacol, 1988, 40:434-7)。

本發明提供具有下列化學式(I)的新穎布皮諾芬單羧酸酯衍生物：



(I)

玖、發明說明

其中 R 係擇自於下列所構成的群組：一個選擇性地被一芳基基團所取代的直鏈或分枝的飽和或未飽和脂族基團，以及一個選擇性地被一直鏈或分枝的飽和或未飽和脂族基團所取代的芳基基團；

- 5 但有條件是：R 不是擇自於甲基、乙基、丙基、n-丁基、n-戊基、n-己基與異丙基。

較佳地，R 是一個選擇性地被一苯基基團所取代的烷基基團。

- 較佳地，R 是一個具有 2 至 40 個碳原子的烷基基團，
10 且更佳地，R 為一個具有 5 至 20 個碳原子的烷基基團。

- 較佳地，R 是擇自於下列所構成的群組：一個選擇性地被一苯基基團所取代之直鏈烷基基團，一個選擇性地被一苯基基團所取代之分支的烷基基團，一個選擇性地被一直鏈脂族基團所取代的苯基基團，以及一個選擇性地被一
15 分支的脂族基團所取代的苯基基團。

在本發明的一個較佳具體例中，R 是一個衍生自一化學式為 RCOOH 的脂肪酸之烷基部分。更佳地，R 表示一個選擇性地被一苯基基團所取代並且具有 2 至 40 個(較佳為 5 至 20 個)碳原子的烷基基團。

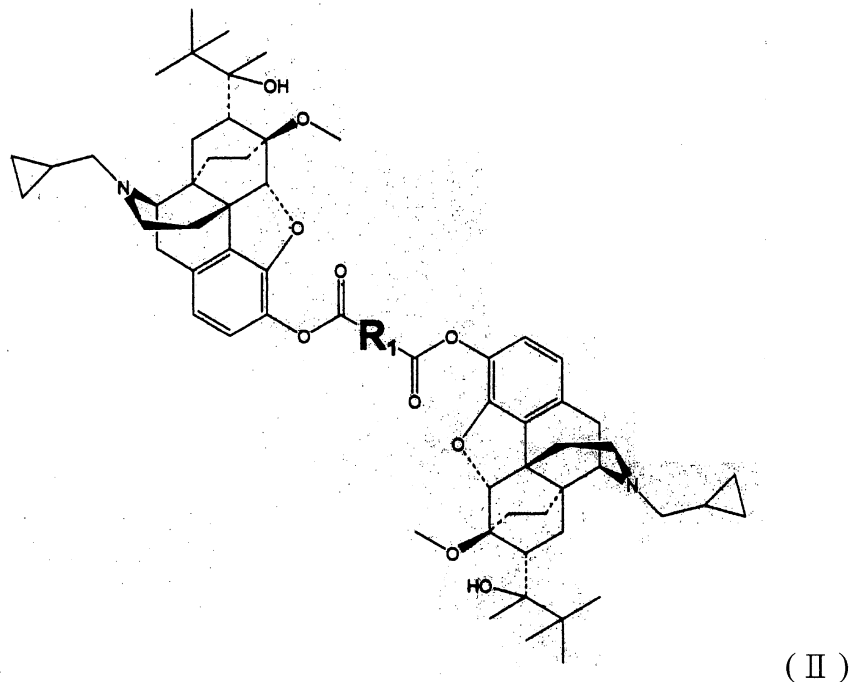
- 20 根據本發明之較佳的布皮諾芬單羧酸酯衍生物是由布皮諾芬以及一個選自於下列所構成的群組中之羧酸製備而得：丙酸(propionic acid)、苯甲酸(benzoic acid)、庚酸(enanthic acid)、n-戊酸(n-valeric acid)、特戊酸(pivalic acid)、癸酸(decanoic acid)；飽和脂肪酸，諸如月桂酸

玖、發明說明

(lauric acid)、棕櫚醯酸(palmitoyl acid)、硬脂酸(stearic acid)、花生酸(arachidic acid)與蟲蠟酸(cerotic acid)；以及未飽和脂肪酸，諸如油酸(oleic acid)、次亞麻油酸(linolenic acid)、十一碳烯酸(undecylenic acid)與桂皮酸(cinnamic acid)。

較佳地，根據本發明之布皮諾芬單羧酸酯衍生物係選自於下列：布皮諾芬特戊酸酯、布皮諾芬苯甲酸酯、布皮諾芬癸酸酯以及布皮諾芬棕櫚酸酯。

本發明也提供具有下列化學式(II)的二布皮諾芬二羧酸酯衍生物：



其中 R_1 是一個由一選擇性地被一苯基基團所取代的飽和或未飽和脂族基團所構成的二價部分。

較佳地，該脂族基團係選自於下列：一直鏈烷基基團、一分支的烷基基團、一被一苯基基團所取代的直鏈烷基

玖、發明說明

(ii) 於二氯甲烷的存在下，對得自於步驟(i)的混合物加入一化學式為 RCOOH 的化合物或其一酸酐 (acid anhydride) 或一醯基氯 (acid chloride)，其中該化學式 RCOOH 當中的 R 是選自於下列所構成的群組：一個選擇性地被一芳基基團所取代的直鏈或分枝的飽和或未飽和脂族基團，以及一個選擇性地被一直鏈或分枝的飽和或未飽和脂族基團所取代的芳基基團。

較佳地，一具有 1 至 40 個(較佳為 5 至 20 個)碳原子的脂族羧酸或其一酸酐或一醯基氯被使用於上述步驟(ii)中。更佳地，一飽和的 $\text{C}_5\text{-C}_{20}$ 脂族羧酸被使用於上述步驟(ii)中。

在本發明的一個較佳具體例中，庚醯氯 (heptanoyl chloride) 被使用於上述步驟(ii)中。

15 在本發明的另一個較佳具體例，癸醯氯 (decanoyl chloride) 被使用於上述步驟(ii)中。

在本發明的又一個較佳具體例，特戊醯氯 (pivaloyl chloride) 被使用於上述步驟(ii)中。

在本發明的又另一個較佳具體例，十六烷醯氯 (hexadecanoyl chloride) 被使用於上述步驟(ii)中。

在本發明的又再一個較佳具體例，苯甲醯氯 (benzoyl chloride) 被使用於上述步驟(ii)中。

根據本發明之具有化學式(II)的二布皮諾芬 (buprenorphine) 二羧酸酯衍生物可藉由一包含下列步驟之

玖、發明說明

間隔從一天 2 至 4 次延長至一個月 1 至 2 次而被拉長。

Norman T.R. 於 *Int. Clin. Psychopharmacol.* (1987), *Volum 2*, pp. 299-305 中報告，從芙芬納辛(fluphenazin)來製備芙芬納辛癸酸酯(fluphenazin decanoate)。

- 5 Hinko, C.N. 於 *Neuropharmacology* (1988), *volume 27*, pp. 475-483 中報告 3-哌啶甲酸(nipectic acid)的一種酯之製備。Broekkamp C.L. 於 *J. Pharm. Pharmacol* (1988), *Vol. 40*, pp. 434-437 中報告，從嗎啡鹼來製備菸鹼嗎啡鹼酯(nicotinoyl morphine ester)。Joshi, J.V. *et al.* 於 *Steroids*
 10 (1989), *volume 53*, pp. 751-761 中報告炔諾酮庚酸酯(northisterone enanthate)的一種前驅物製品，其可被設定具有一高達 2 個月的較長劑量間隔。

- 然而，由於存在於自然界中之未知因素之故，一標的藥物由一油載劑中快速釋出有時可能會發生。譬如，源自
 15 一睪固酮(testosterone)懸浮液的肌肉內投藥之睪固酮被發現是快速的(Tanaka, T., *Chem. Pharm. Bull.* (1974), *Vol. 22*, pp. 1275-1284)。Titulaer, H.A.C. 報導將苦艾素(artemisinin)加入於非經腸道油內以形成各種不同劑型來供肌肉內、靜脈內、口服或直腸投藥。但是，該藥物從該等劑型內被快
 20 速地釋出 (*J. Pharm. Pharmacol.* (1990), *Vol. 42*, pp. 810-813)。Zuidema, Z. 等人於 *International J. of Pharmaceutics* (1994), *Vol. 105*, pp. 189-207 中報導，用於非經腸道投藥之劑型的釋出速率與程度是非常不規律且易變的。

根據前述研究，一含有被懸浮於或溶解於一油載劑中

玖、發明說明

的藥學組成物的劑型不必然展現出一較長的治療效用期間。一般而言，任何一種將一標的藥物加入至一油載劑內以達獲得長效作用劑型的目的之嘗試需要考慮來自該載劑的該標的藥物之物理溶解度、安定性與釋出速率。

- 5 基於以上所述，為達到延長布皮諾芬的作用期間之目標，申請人於本案提供一種包含一可注射油之鎮痛劑藥學製品，其含有一選自於布皮諾芬鹼、一具有化學式(I)之布皮諾芬單羧酸酯衍生物以及一具有化學式(II)之二布皮諾芬二羧酸酯衍生物之化合物混合以一可注射油，以及選擇性
- 10 地一藥學上可接受的賦形劑。此製品允許被包含於內的化合物在解除疼痛上具有一更長的作用期間。

- 當作注射製品之一載劑來用之適合供本發明使用的可注射油包含，例如，芝麻油、大豆油、蓖麻油、棉花籽油、花生油或花生油的乙基酯，或此等之一組合。該可注射
- 15 油製品可經由肌肉內以及皮下途徑而被投藥。

- 本發明也提供一種用於製備一用於布皮諾芬鹼以及依據本發明的新穎布皮諾芬酯衍生物之長效作用劑型的方法，其中布皮諾芬鹼或一具有如上所述之化學式(I)或(II)的布皮諾芬酯衍生物被混合以一油載劑，選擇性地加入經常在
- 20 醫藥品的製造上使用之藥學上可接受的賦形劑(excipients)，而藉此形成一受控釋放劑型(controlled-release dosage form)。

 根據本發明，該藥學上可接受的賦形劑，若有存在，可選自於苯甲醇(benzyl alcohol)或氯代丁醇(chlorobutanol)

玖、發明說明

或此等之一組合。

本發明之長效作用非經腸道劑型可以長達數天才予以投藥一次。即令本發明之長效作用非經腸道劑型以一較大數量被投藥時，非所欲效用的發生被減至最低程度。

- 5 如上所述，本案藥學組成物之優點包括一經延長的作用期間、一快速的作用起始(在 2 個小時內)以及應會改善治療品質之安全性。對於蒙受疼痛的病患而言，本案藥學組成物可被設定以一為數天而非 6-8 小時之劑量間隔。

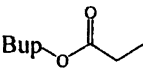
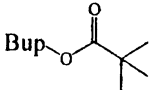
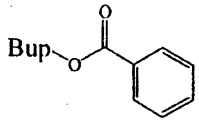
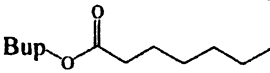
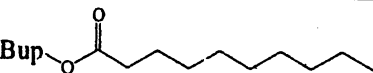
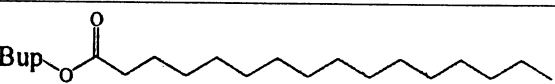
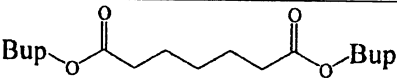
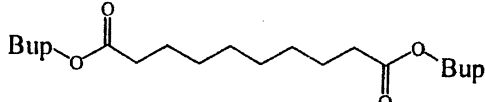
實施例：

- 10 下面實施例是僅為例示之目的而被提供，而非欲以之來限定本發明之範圍。

下面表 1 顯示依據本發明之較佳布皮諾芬酯衍生物的化學結構。

玖、發明說明

表 1. 布皮諾芬 HCl、布皮諾芬鹼以及依據本發明的酯衍生物之分子結構

化合物	分子結構
布皮諾芬 HCl	Bup · HCl
布皮諾芬鹼	Bup
布皮諾芬丙酸酯	
布皮諾芬特戊酸酯	
布皮諾芬苯甲酸酯	
布皮諾芬庚酸酯	
布皮諾芬癸酸酯	
布皮諾芬棕櫚酸酯	
二布皮諾芬庚二酸酯	
二布皮諾芬癸二酸酯	

Bup：代表布皮諾芬

列於表1中的布皮諾芬酯衍生物可以合適的已知方法來合成，例如那些被揭示於
5 美國專利第5,750,534號與第6,225,321號中者。

合成例 1：布皮諾芬庚酸酯之製備

75 毫升之二氯甲烷(Mallinckrodt, Baker, U.S.A.)與
0.01 莫耳之布皮諾芬 HCl 或鹼被加入至一個被置於一用於
冷卻的冰浴中之 250 毫升的圓底燒瓶內。混合物被攪拌，
10 並對之徐緩地加入 20 毫升之含有 0.03 莫耳三乙胺(Sigma,
MO, U.S.A.)之二氯甲烷。在快速攪拌下，另外 20 毫升之
含有 0.011 莫耳的庚醯氯(heptanoyl chloride, Aldrich,
Milwaukee, U.S.A.)之二氯甲烷被逐滴地加入。之後，混合

玖、發明說明

物於室溫下被攪拌歷時 1 小時。20 毫升之一個 10%碳酸鈉接而被加入以中和殘餘的酸以及去除水溶性雜質。硫酸鈉被使用以將溶液脫水。於真空下乾燥之後，標題化合物(亦即布皮諾芬庚酸酯)被獲得。產物藉由管柱層析法來純化。

- 5 標題化合物之生成是藉由第 1、2、3 與 4 圖來確認，該等圖各別地顯示該標題化合物的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜圖、質譜圖、UV 光譜圖與 IR 光譜圖。

標題化合物被測得的性質：

- 代表性的 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 6.71 (d,1H,
10 J=8.1Hz), 6.52 (d,1H,J=8.0Hz), 5.83 (s,1H), 4.35 (s,1H), 3.40 (s,3H), 2.99-2.80 (m,3H), 2.59-2.43 (m,3H), 2.28-1.59 (m,11H), 1.35-0.41(m.33H).

- 代表性的質譜片段(amu) : 580, 564, 523, 490, 478, 464, 378, 113, 84, 55 [測定係使用 GC-MS 光譜學(Spectrum RXI,
15 Perkin Elmer, UK)來進行]。

 代表性的紅外線吸收(cm^{-1}) : 3441.2, 3076.6, 2929.9, 1763.2, 1610.8 [測定係使用 FT-IR 光譜學(Spectrum RXI, Perkin Elmer, UK)來進行]。

- 再者，該標題化合物的物理性質被顯示於下面的表 2
20 中。

合成例 2：布皮諾芬癸酸酯之製備

標題化合物是依據上述合成例 1 中所述之方法而被製備，惟獨使用 0.011 莫耳的癸醯氯(decanyl chloride, Fluka, Buchs, Switzerland)來替代庚醯氯。純質的布皮諾芬

玖、發明說明

癸酸酯被得到(參見第 5、6、7 與 8 圖，此等圖各別地顯示標題化合物的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜圖、質譜圖、UV 光譜圖與 IR 光圖譜)。

標題化合物被測得之性質：

- 5 代表性的 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 6.76(d,1H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.58 (d,1H, $J=8.1\text{Hz}$), 5.91(s,1H), 4.41 (s,1H), 3.45 (s,3H), 3.00 (m,2H), 2.87 (m,1H), 2.50 (t,2H, $J=7.4\text{Hz}$), 2.33-2.10 (m,5H), 2.00-1.78 (m,4H), 1.72-1.66 (m,4H), 1.37-1.25 (m,18H), 1.04 (m,11H), 0.87 (t,3H, $J=6.6\text{Hz}$), 0.80 (m,1H),
10 0.69 (m,1H), 0.48 (m,2H), 0.11 (m,2H).

代表性的質譜片段(amu) : 622, 607, 565, 533, 521, 507, 380, 55 [測定係使用 GC-MS 光譜學(Spectrum RXI, Perkin Elmer, UK)來進行]。

- 15 代表性的紅外線吸收(cm^{-1}) : 3448.0, 3076.4, 2927.1, 1763.8, 1610.7 [測定係使用 FT-IR 光譜學(Spectrum RXI, Perkin Elmer, UK)來進行]。

再者，該標題化合物的物理性質被顯示於下面的表 2 中。

合成例 3：布皮諾芬特戊酸酯的製備

- 20 75 毫升之二氯甲烷與 0.01 莫耳之布皮諾芬 HCl 或鹼被置入至一個被冰浴之 250 毫升的圓底燒瓶內。被溶於 20 毫升的二氯甲烷中之 0.011 莫耳特戊醯氯(pivaloyl chloride, Acros, New Jersey, U.S.A.)被徐緩地加入至燒瓶內同時攪拌之。在參照上述合成例 1 中所述的方法下，純質的布皮

玖、發明說明

諾芬特戊酸酯被得到(參見第 9、10 與 11 圖，此等圖各別地顯示標題化合物的質譜圖、UV 光譜圖與 IR 光圖譜)。

標題化合物被測得之性質：

代表性的質譜片段(amu)：552, 537, 519, 495, 463, 451,
5 436, 84, 57 [測定係使用 FT-IR 光譜學(Spectrum RXI, Perkin Elmer, UK)來進行]。

代表性的紅外線吸收(cm^{-1})：3439.2, 3077.1, 2976.6, 1753.0, 1610.2 [測定係使用 FT-IR 光譜學(Spectrum RXI, Perkin Elmer, UK)來進行]。

10 再者，該標題化合物的物理性質被顯示於下面的表 2 中。

合成例 4：布皮諾芬棕櫚酸酯的製備

標題化合物是依據上述合成例 1 中所述之方法而被製備，惟獨使用 0.011 莫耳的十六(烷)醯氯(hexadecanoyl
15 chloride, Aldrich, Milwaukee, U.S.A.)來替代庚醯氯。純質的布皮諾芬棕櫚酸酯被得到(參見第 12 與 13 圖，此等圖各別地顯示該標題化合物的 UV 光譜圖與 IR 光圖譜)。

標題化合物被測得之性質：

代表性的紅外線吸收(cm^{-1})：3447.0, 3076.9, 2924.0,
20 1763.3, 1610.9 [測定係使用 FT-IR 光譜學(Spectrum RXI, Perkin Elmer, UK)來進行]。

再者，該標題化合物的物理性質被顯示於下面的表 2 中。

合成例 5：二布皮諾芬庚二酸酯之製備

玖、發明說明

標題化合物是依據上述合成例 1 中所述之方法而被製備，惟獨使用 0.006 莫耳的庚二醯氯 (heptanedioatyl chloride, Aldrich, Milwaukee, U.S.A.) 來替代庚醯氯。純質的布皮諾芬庚二酸酯被得到 (參見第 14 與 15 圖，此等圖各別地顯示該標題化合物的 IR 光譜圖與 UV 光譜圖)。

標題化合物被測得之性質：

代表性的紅外線吸收 (cm^{-1})：3435.0, 3077.0, 2953.0, 1760.8, 1611.0 [測定係使用 FT-IR 光譜學 (Spectrum RXI, Perkin Elmer, UK) 來進行]。

再者，該標題化合物的物理性質被顯示於下面的表 2 中。

合成例 6：二布皮諾芬癸二醯酯之製備

標題化合物是依據上述合成例 1 中所述之方法而被製備，惟獨使用 0.006 莫耳的癸二醯氯 (sebacoyl chloride, Eluka, Buchs, Switzerland) 來替代庚醯氯。純質的布皮諾芬癸二醯酯被得到 (參見第 16、17 與 18 圖，此等圖各別地顯示該標題化合物的 ^1H -NMR 光譜圖、UV 光譜圖與 IR 光譜圖)。

標題化合物被測得之性質：

代表性的 ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3)：6.75 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.57 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 5.90 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.44 (s, 6H), 2.99 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.50 (t, 4H, $J=7.6\text{Hz}$), 2.32-2.23 (m, 8H), 2.10 (m, 2H), 2.00-1.66 (m, 16H), 1.36-1.26 (m, 18H), 1.05-1.01 (m, 22H), 0.80

玖、發明說明

(m,2H), 0.69 (m,2H), 0.47 (m,4H), 0.10 (m,4H).

代表性的紅外線吸收(cm^{-1})：3435.3, 3077.2, 2931.9, 1760.0, 1611.3 [測定係使用 FT-IR 光譜學(Spectrum RXI, Perkin Elmer, UK)來進行]。

- 5 再者，該標題化合物的物理性質被顯示於下面的表 2 中。

表 2. 布皮諾芬 HCl、布皮諾芬鹼與其酯衍生物之物理特性

化合物	分子量	通式	熔點(°C)	酯鍵結 IR (cm^{-1})
布皮諾芬氫氯化物	504.11	$\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$	279~281	—
布皮諾芬鹼	467.65	$\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_5$	208~210	—
布皮諾芬丙酸酯	523.72	$\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{NO}_5$	133~135	1765.6
布皮諾芬特戊酸酯	551.77	$\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{NO}_5$	141~143	1753.0
布皮諾芬苯甲酸酯	571.76	$\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{NO}_5$	168~170	1742.1
布皮諾芬庚酸酯	579.83	$\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{NO}_5$	84~86	1763.2
布皮諾芬癸酸酯	621.91	$\text{C}_{39}\text{H}_{59}\text{NO}_5$	87~89	1763.8
布皮諾芬棕櫚酸酯	706.07	$\text{C}_{45}\text{H}_{71}\text{NO}_5$	<0	1763.3
二布皮諾芬庚二酸酯	1059.45	$\text{C}_{65}\text{H}_{90}\text{NO}_{10}$	103~105	1760.8
二布皮諾芬癸二酸酯	1101.53	$\text{C}_{68}\text{H}_{96}\text{NO}_{10}$	89~90	1760
各個化合物之紅外線光譜圖是使用 FT-IR 光譜學(Spectrum RXI, Perkin Elmer, UK)來偵測				

製備例 1：含有布皮諾芬鹼與本發明的布皮諾芬酯衍生物之可注射油配方之製備

- 10 (1) 10 μ 莫耳的布皮諾芬鹼被加入至 1 毫升的芝麻油內。
混合物被輕微地搖晃直到完成完全的溶解。
- (2) 20 μ 莫耳的布皮諾芬丙酸酯被加入至 1 毫升的芝麻油內。混合物被輕微地搖晃直到完成完全的溶解。
- (3) 20 μ 莫耳的布皮諾芬癸酸酯被加入至 1 毫升的芝麻油內。混合物被輕微地搖晃直到完成完全的溶解。
- 15 (4) 20 μ 莫耳的布皮諾芬庚二酸酯被加入至 1 毫升的芝

玖、發明說明

麻油內。混合物被輕微地搖晃直到完成完全的溶解

。

- (5) 20 μ 莫耳的布皮諾芬酯或聚酯被加入至 1 毫升的花生油之乙基酯內。混合物被輕微地搖晃直到完成完全的溶解。

藥理實施例 1

布皮諾芬氫氯化物經由肌肉內注射之活體內鎮痛效用(劑量-決定試驗)

- (1) 試驗動物：雄性 Sprague-Dawley 大鼠(175-225 公克重，6 週大)，每一組 $n=6$ 。
- (2) 藥物：配於 0.9%生理鹽水內之布皮諾芬氫氯化物溶液，各為 0.02 μ 莫耳/kg (=0.01 mg/kg)、0.06 μ 莫耳/kg (=0.03 mg/kg)、0.18 μ 莫耳/kg (=0.09 mg/kg)、0.6 μ 莫耳/kg (=0.3 mg/kg))，肌肉注射至被測試的大鼠的右後腳。
- (3) 試驗：蹠測試(plantar test)，使用裝置(7370, UGO, BASILE, Italy)

蹠測試能使得研究人員去辨別，藥物於未受限制的大鼠體內所造成的熱刺激之一周邊調節的反應。其基本上係由一個被置放在一玻璃方框下方之可移動的紅外線(IR)產生器所構成，而操作者將大鼠放置於該玻璃方框的上面。透明塑膠 (perspex) 外殼界定動物於內不會受到拘束的空間。它被區分為 3 個隔室，該等隔室幫助操作者來進行一個快速的“篩選(screening)”工作：至多 3 隻大鼠可被測試而於

玖、發明說明

牠們之間沒有可感知的延遲。

操作者將紅外線產生器直接置於大鼠的後腳掌的下方，並經由一個“開始(START)”按鍵而激發紅外線光源與一反應計時器。當大鼠感到疼痛並縮回其腳掌時，紅外線產生器被自動地關掉且計時器停止，而決定出縮回延遲期。

關於蹠測試之詳細說明，可以參見，例如，K.M. Hargreaves et al., “A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia,” Pain 32:77-88, 1988，以及 K. M. Hargreaves et al., “Peripheral Action of Opiates in the Blockade of Carrageenan-Induced Inflammation” Pain Research and Clinical Management, Vol. 3. Elsevier Science Publishers, Amsterdam: 55-60, 1988。

由刺激(輻射熱)的時間至腳掌縮回(左後腳)的延遲期被指定為“反應延遲時間”。輻射熱被設定以提供一為 7-9 秒之用藥前延遲時間。為避免組織損害，一個 25 秒的切斷時間被設定。

(4) 統計：數據以“平均值”來顯示。當相較於使用 ANOVA 與 Dunnett 試驗的前測值(pretest value)時，“*”表示 $P < 0.05$ 。ANOVA 是指方差的分析(analysis of variance)，經常被簡稱為 ANOVA，而且是一種可被用來區別與估算“差異(variation)”的不同導因之極為有用之統計技術。Dunnett 試驗是為在一個 ANOVA 後，平均值之間的一個事後比較(posterior

玖、發明說明

compariosn)。此試驗容許一檢測者去進行群組之間的所有可能比較。“P”代表可能性，其中當 $P < 0.05$ 係表示在統計上有顯著的差異。

- (5) 結果：不同劑量的布皮諾芬 HCl 證實有一為 3-5 小時的鎮痛作用期間(參見表 3 與第 19 圖)。

藥理實施例 2

布皮諾芬鹼經由肌肉內或皮下注射之活體內劑量-決定研究

- (1) 試驗動物：雄性 Sprague-Dawley 大鼠(175-225 公克重)(n=6)。
- (2) 藥物：配於芝麻油中之布皮諾芬鹼溶液，各為 0.6 μ 莫耳/kg、6 μ 莫耳/kg 以及 60 μ 莫耳/kg，肌肉內注射至被測試的大鼠的右後腳。
- (3) 測試：蹠測試(參見上述藥理實施例 1)。
- (4) 統計：ANOVA 繼而為 Dunnett 試驗。數據以“平均值”來表示。
- (5) 結果：經由肌肉內注射之不同劑量的布皮諾芬鹼證實有一為 48-50 小時的鎮痛作用期間(參見表 3 與第 20-A 圖)。同樣地，經由皮下注射之不同劑量的布皮諾芬鹼證實有一為 48-50 小時的鎮痛作用期間(參見表 3 與第 20-B 圖)。

藥理實施例 3

經由肌肉注射之具有化學式(I)的 5 種布皮諾芬單羧酸酯衍生物之活體內鎮痛效用

玖、發明說明

- (1) 試驗動物：雄性 Sprague-Dawley 大鼠(175-225 公克重)，每一群組 $n=6$ 。
- (2) 藥物：布皮諾芬丙酸酯 $0.6 \mu\text{M/kg}$ 、布皮諾芬特戊酸酯 $0.6 \mu\text{M/kg}$ 、布皮諾芬庚酸酯 $0.6 \mu\text{M/kg}$ ，布皮諾芬癸酸酯 $0.6 \mu\text{M/kg}$ 以及布皮諾芬棕櫚酸酯 $0.6 \mu\text{M/kg}$ 。所有這些酯衍生物被溶於芝麻油中而有如一油溶液，並被肌肉內地注射至被測試的大鼠的右後腳。
- (3) 測試：蹠測試(參見上述藥理實施例 1)。
- (4) 統計：ANOVA 繼而為 Dunnett 試驗(參見上述藥理實施例 1)。
- (5) 結果：被測試的 5 種本發明的布皮諾芬酯衍生物在一為 $0.6 \mu\text{M/kg}$ 之劑量下的肌肉內注射證實有一快速的作用開始以及有一為 48-96 小時的期間，且特別地，布皮諾芬癸酸酯與棕櫚酸酯這兩者可提供一為 96 小時的作用期間(參見表 3 與第 21-A 至 21-E 圖)。

藥理實施例 4

經由肌肉內注射之布皮諾芬丙酸酯之活體內劑量-決定研究

- (1) 試驗動物：雄性 Sprague-Dawley 大鼠(175-225 公克重)，每一群組 $n=6$ 。
- (2) 藥物：布皮諾芬丙酸酯(油溶液)，劑量： $0.6 \mu\text{M/kg}$ 、 $6 \mu\text{M/kg}$ 、 $60 \mu\text{M/kg}$ ，肌肉內注射至被測試的

玖、發明說明

大鼠的右後腳。

(3) 測試：蹠測試(參見上述藥理實施例 1)。

(4) 統計：ANOVA 繼而為 Dunnett 試驗(參見上述藥理實施例 1)。

5 (5) 結果：經由肌肉內注射的不同劑量之布皮諾芬丙酸酯證實有一為 48-60 小時的鎮痛作用期間(參見表 3 與第 22 圖)。

藥理實施例 5

經由肌肉內注射之兩種具有通式(II)的二布皮諾芬二
10 羧酸酯衍生物之活體內鎮痛效用

(1) 試驗動物：雄性 Sprague-Dawley 大鼠(175-225 公克重)，每一群組 $n=6$ 。

(2) 藥物：二布皮諾芬庚二酸酯以及二布皮諾芬癸二醯
15 酯，劑量： $0.3 \mu\text{M/kg}$ (配於芝麻油中之油溶液)，經
肉內注射至被測試的大鼠的右後腳。

(3) 測試：蹠測試(參見上述藥理實施例 1)。

(4) 統計：ANOVA 繼而為 Dunnett 試驗(參見上述藥理實施例 1)。

(6) 結果：在一為 $0.3 \mu\text{M/kg}$ 的劑量下經由肌肉注射之
20 二布皮諾芬庚二酸以及二布皮諾芬癸二醯酯這兩者
證實有一快速的作用開始(2 個小時)以及各有一為
72 小時與 96 小時的作用期間(參見表 3 與第 23-A 至
23-B 圖)。

下面表 3 概述布皮諾芬及其衍生物使用蹠測試於大鼠

肆、中文發明摘要

於本案中所揭示的是新穎的布皮諾芬(buprenorphine)單羧酸酯衍生物與二布皮諾芬二羧酸酯衍生物，相較於布皮諾芬氫氯化物，該等衍生物展現出一更長的鎮痛效果。本案亦揭示合成該等新穎布皮諾芬酯衍生物的方法，以及含有一選自於布皮諾芬鹼與該等新穎布皮諾芬酯衍生物的化合物之長效作用鎮痛藥學組成物。

伍、英文發明摘要

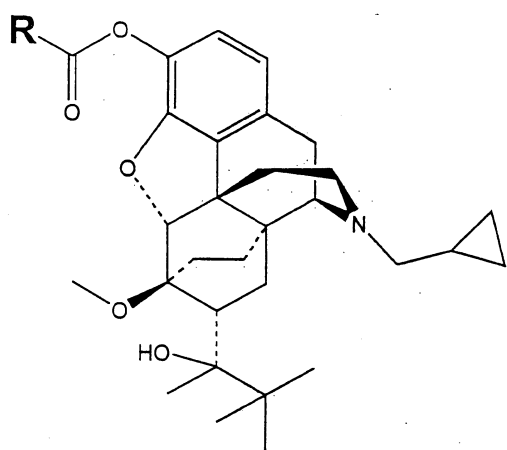
Disclosed herein are novel buprenorphine monocarboxylic ester derivatives and dibuprenorphine dicarboxylic ester derivatives which exert a longer analgesic effect as compared to buprenorphine hydrochloride. Also disclosed are the processes for synthesizing the novel ester derivatives of buprenorphine, and long-acting analgesic pharmaceutical compositions containing a compound selected from buprenorphine base and the novel ester derivatives of buprenorphine.

陸、(一)、本案指定代表圖爲：第 **21-A** 圖

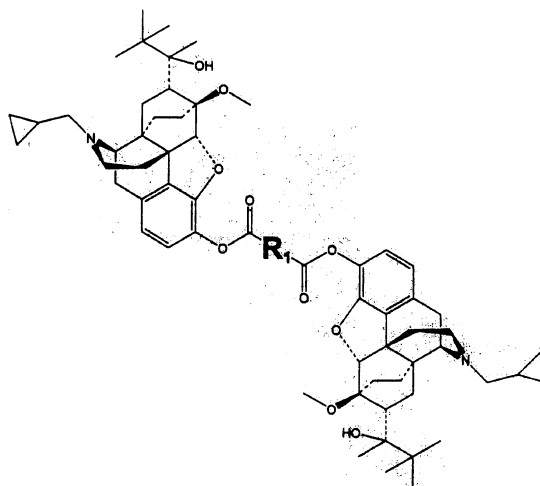
(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

(無)

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



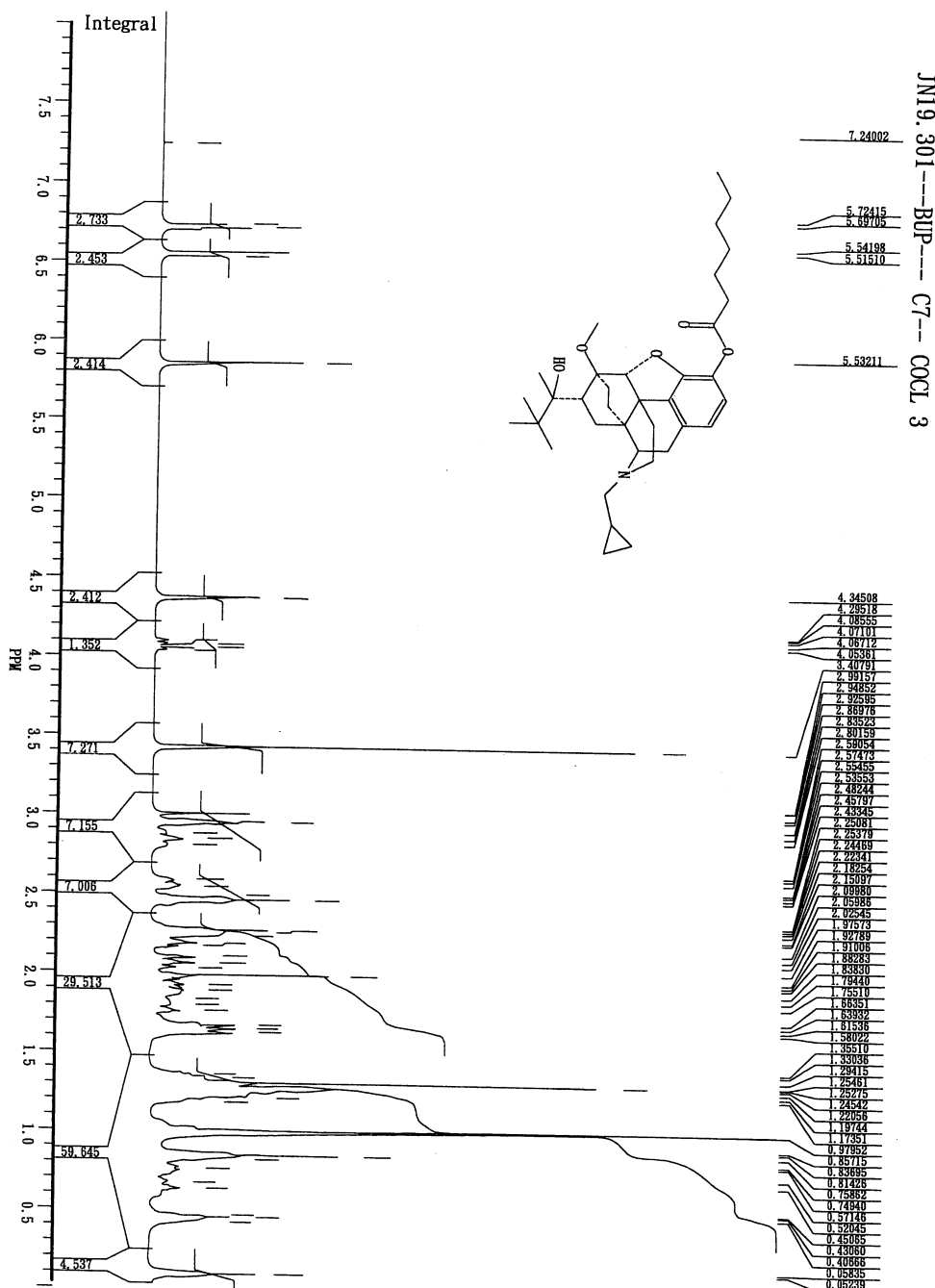
化學式 (I)



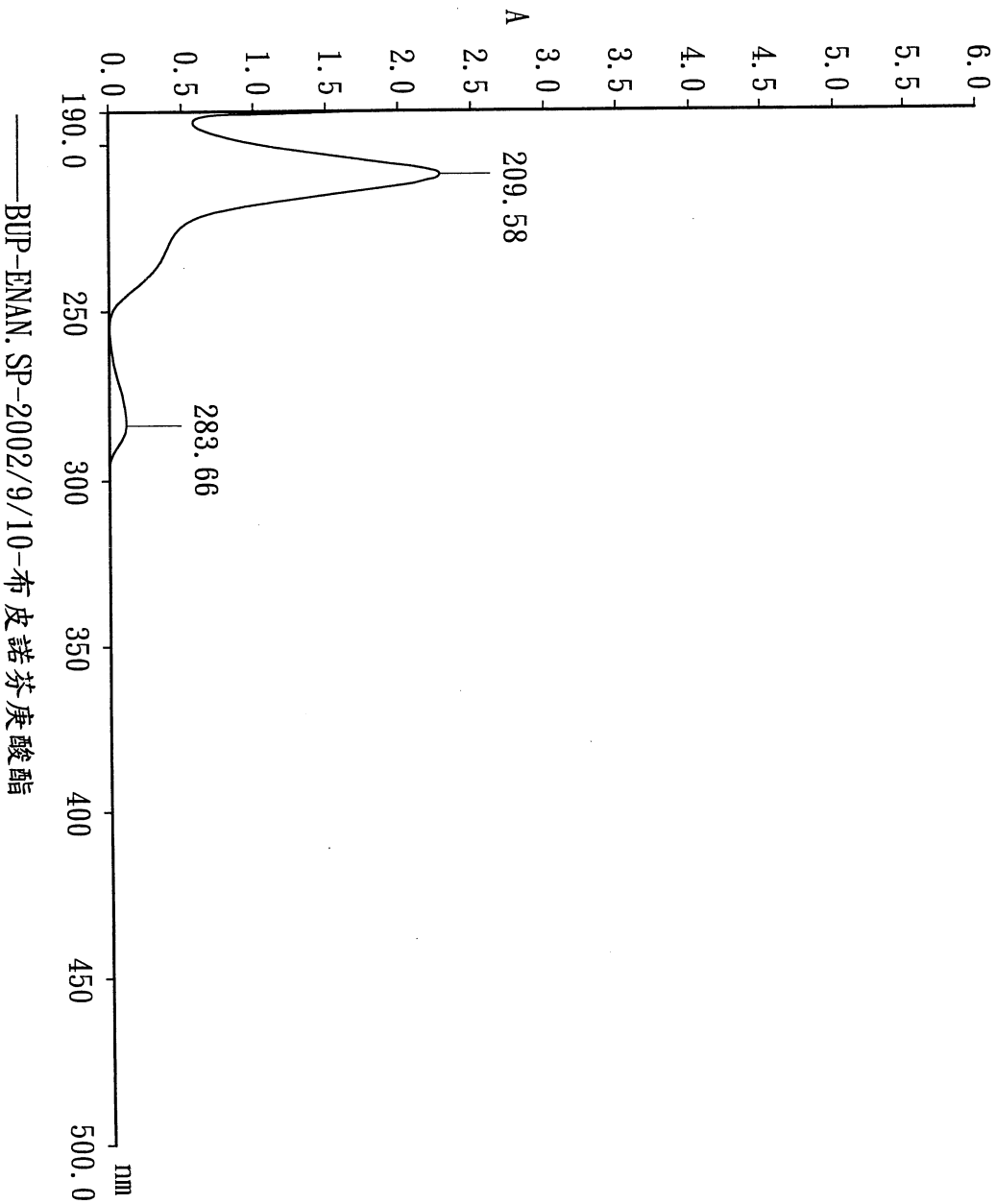
化學式 (II)

拾壹、圖式

第1圖



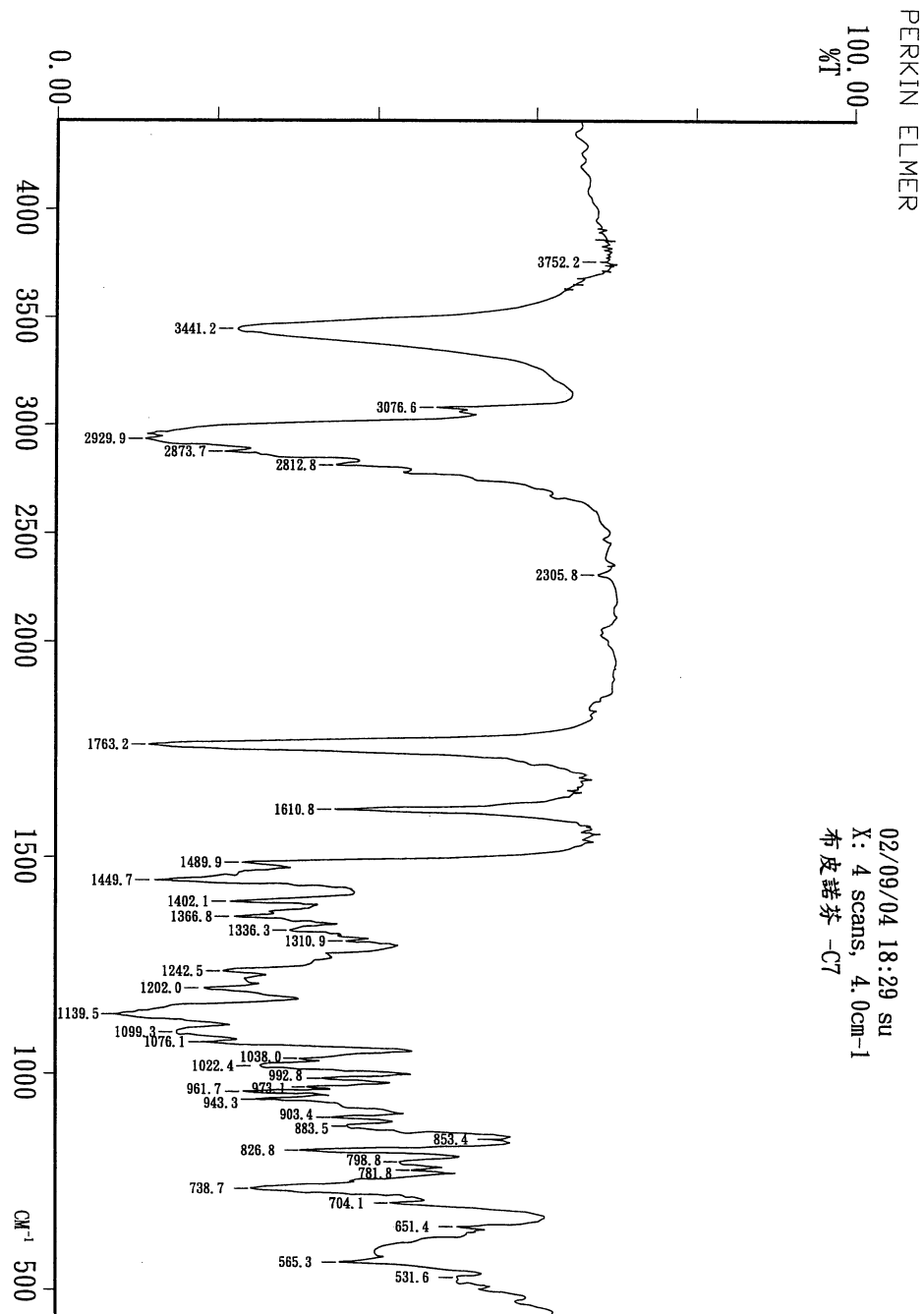
拾壹、圖式



第3圖

拾壹、圖式

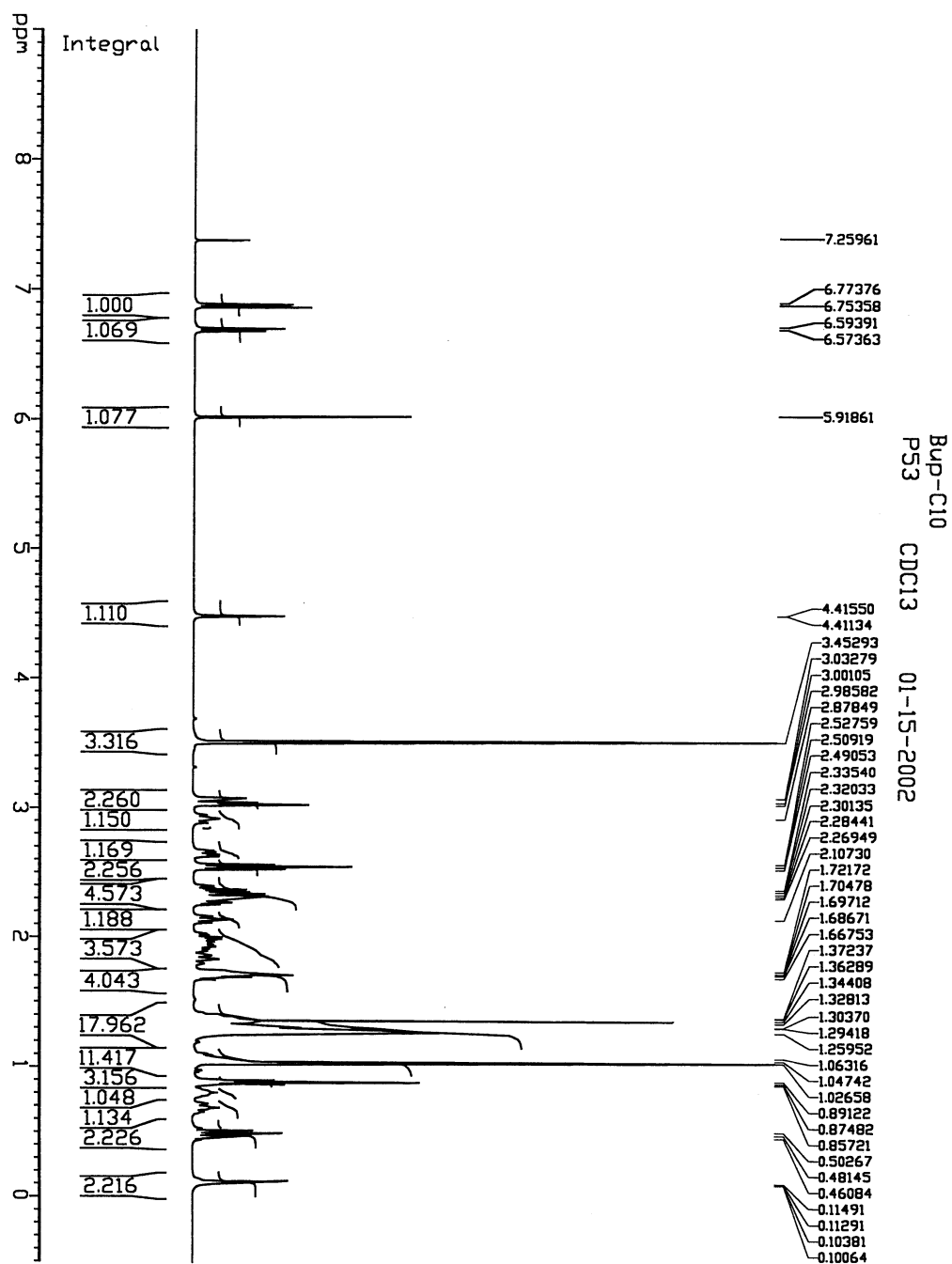
第4圖



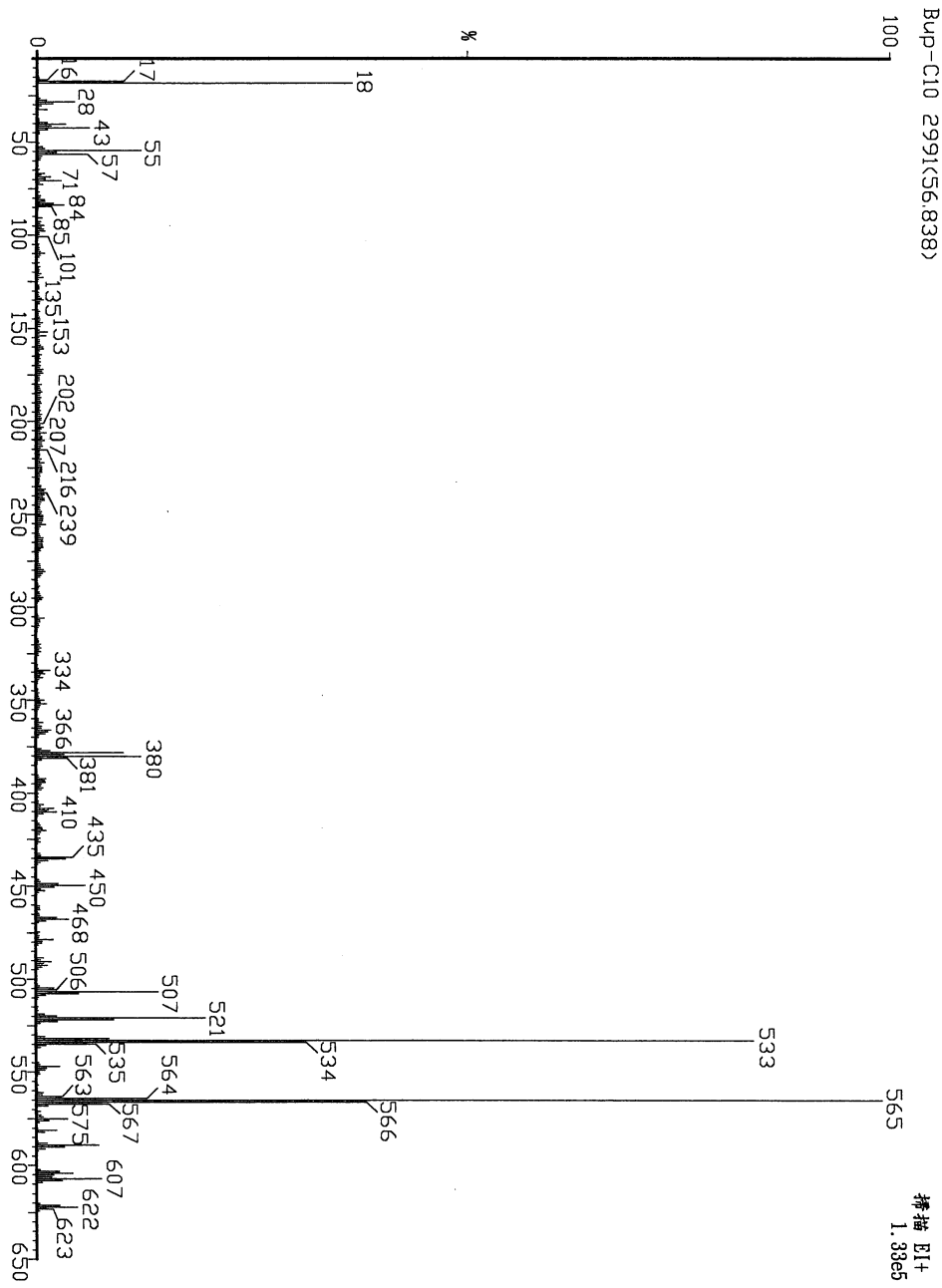
02/09/04 18:29 su
X: 4 scans, 4.0cm-1
布皮諾芬-C7

拾壹、圖式

第5圖

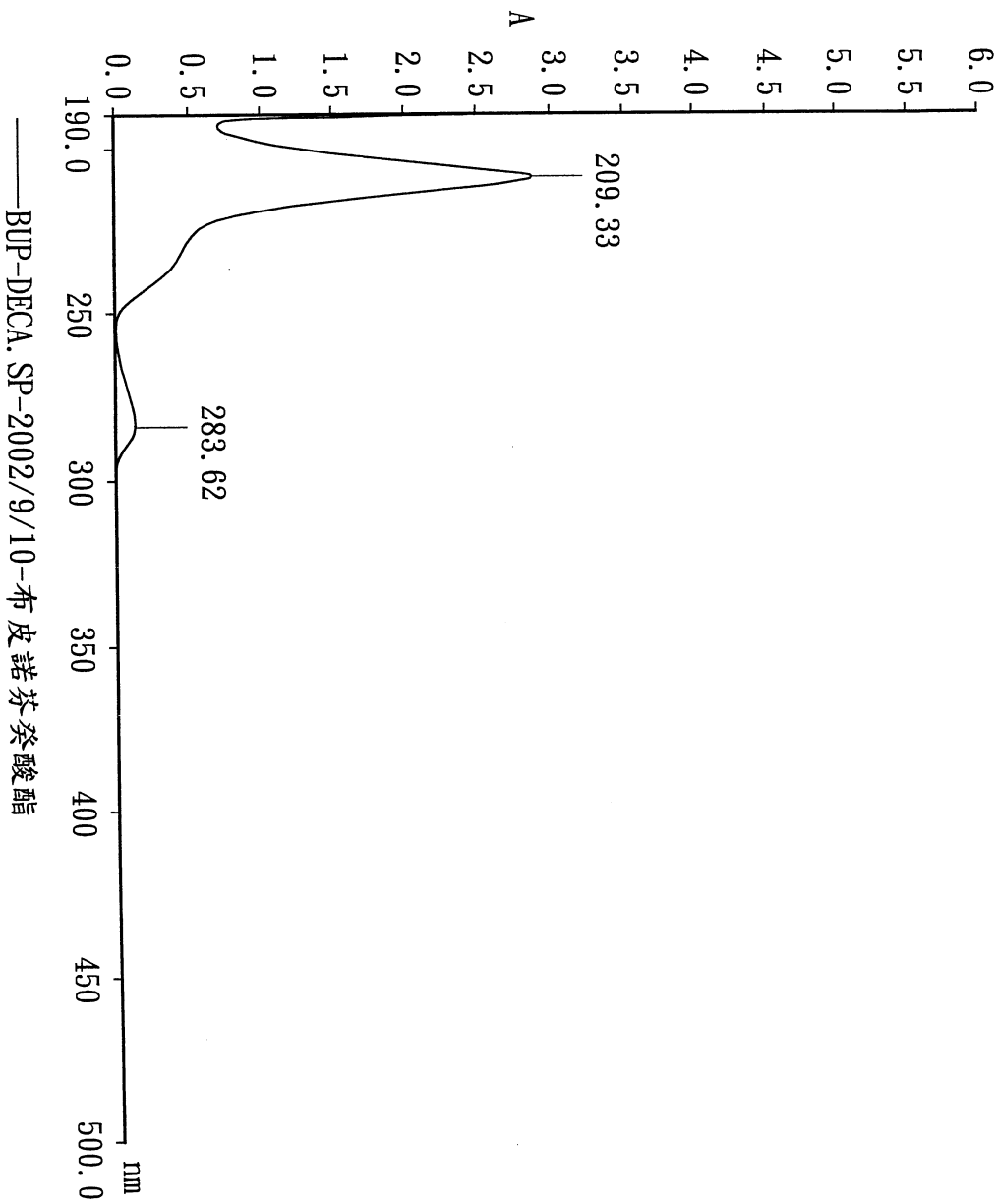


拾壹、圖式



第6圖

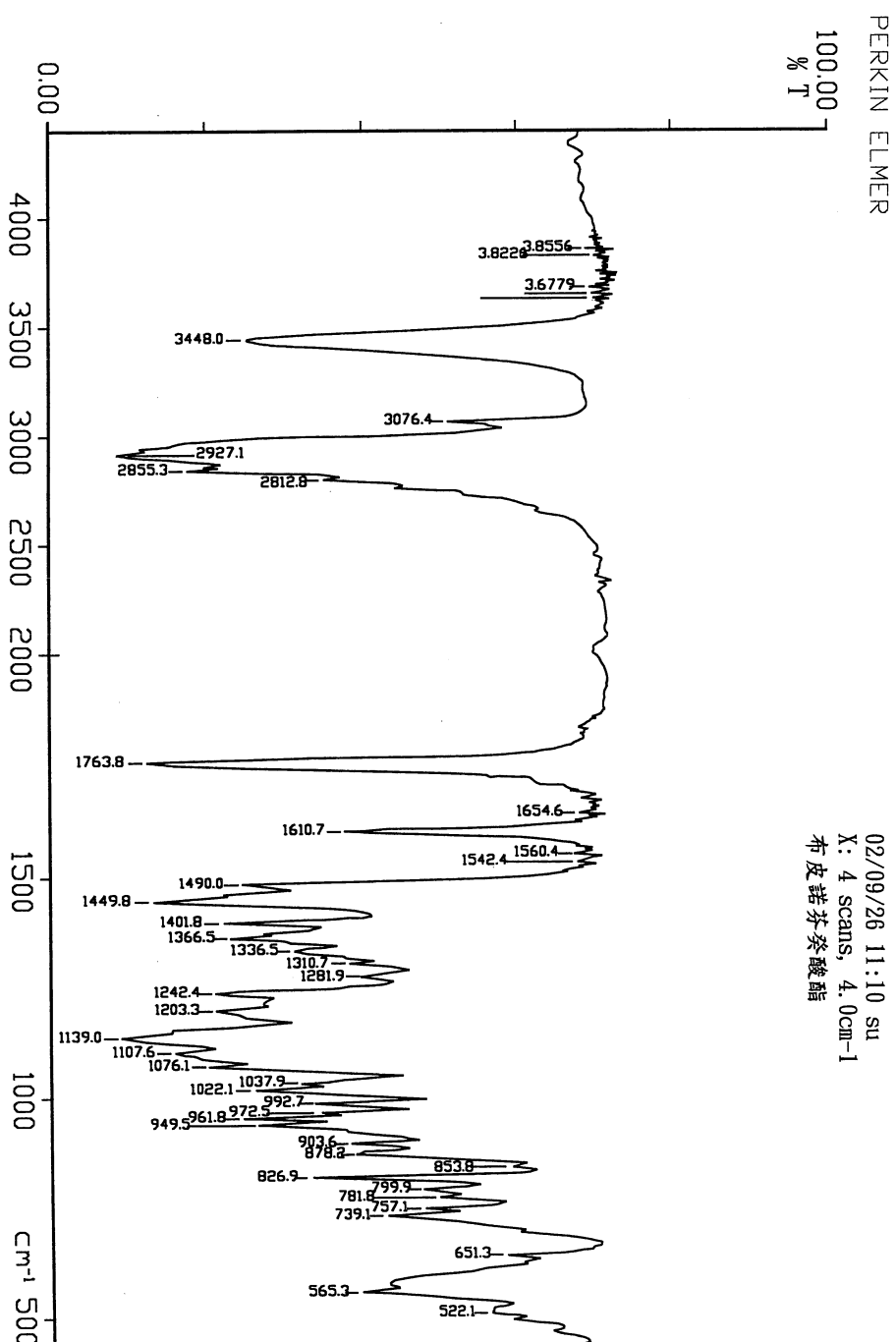
拾壹、圖式



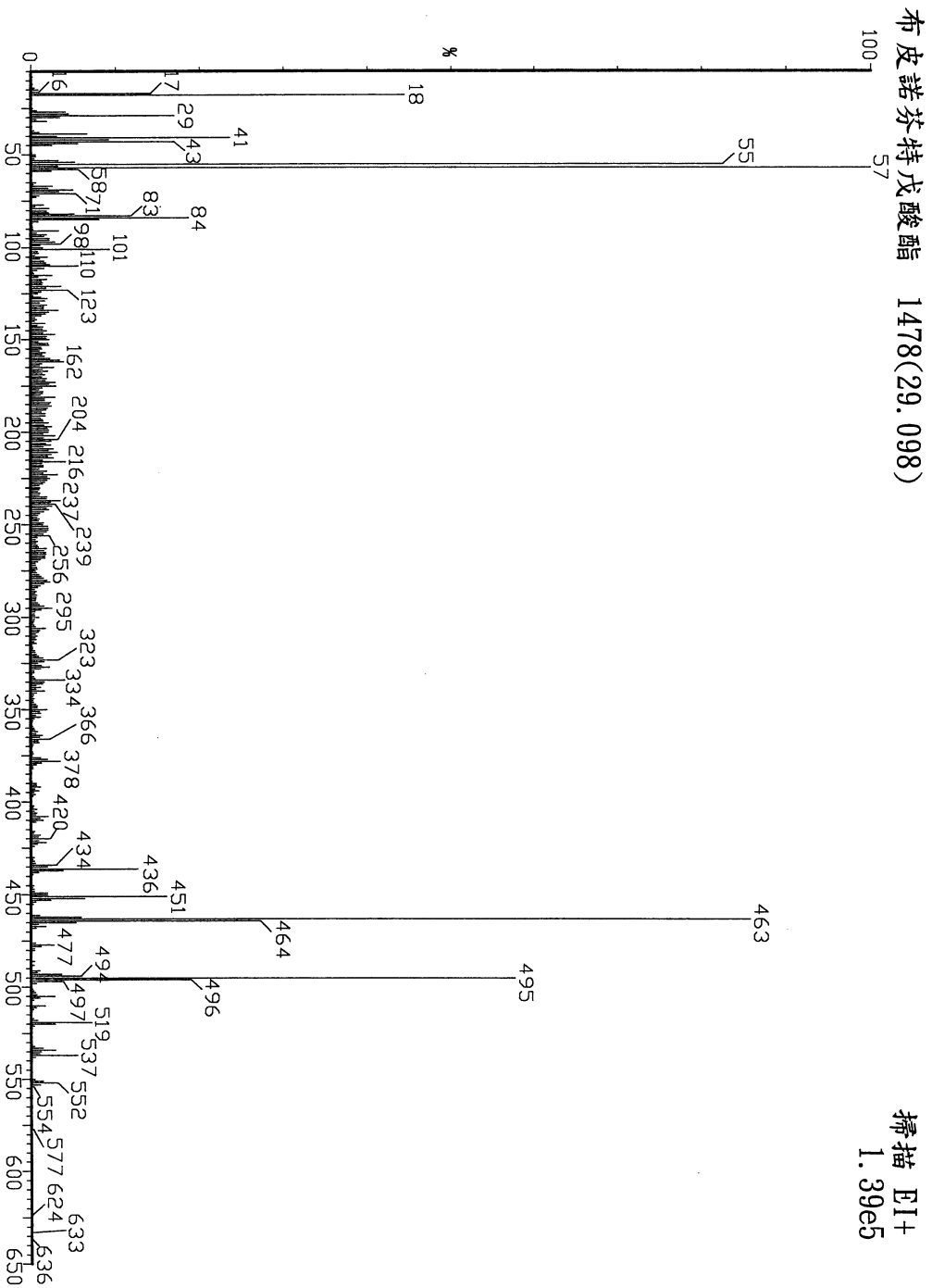
第7圖

拾壹、圖式

第8圖

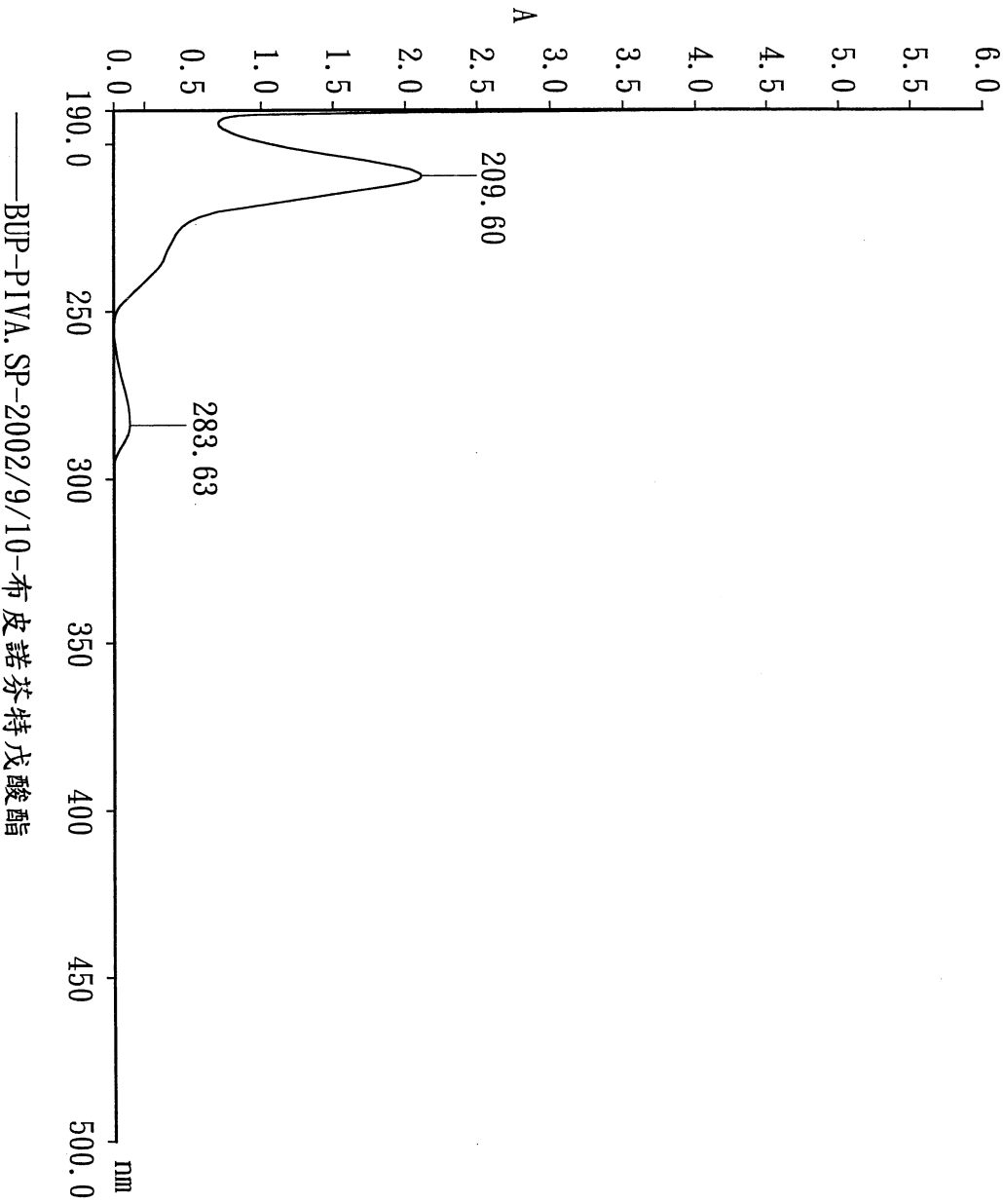


拾壹、圖式



第9圖

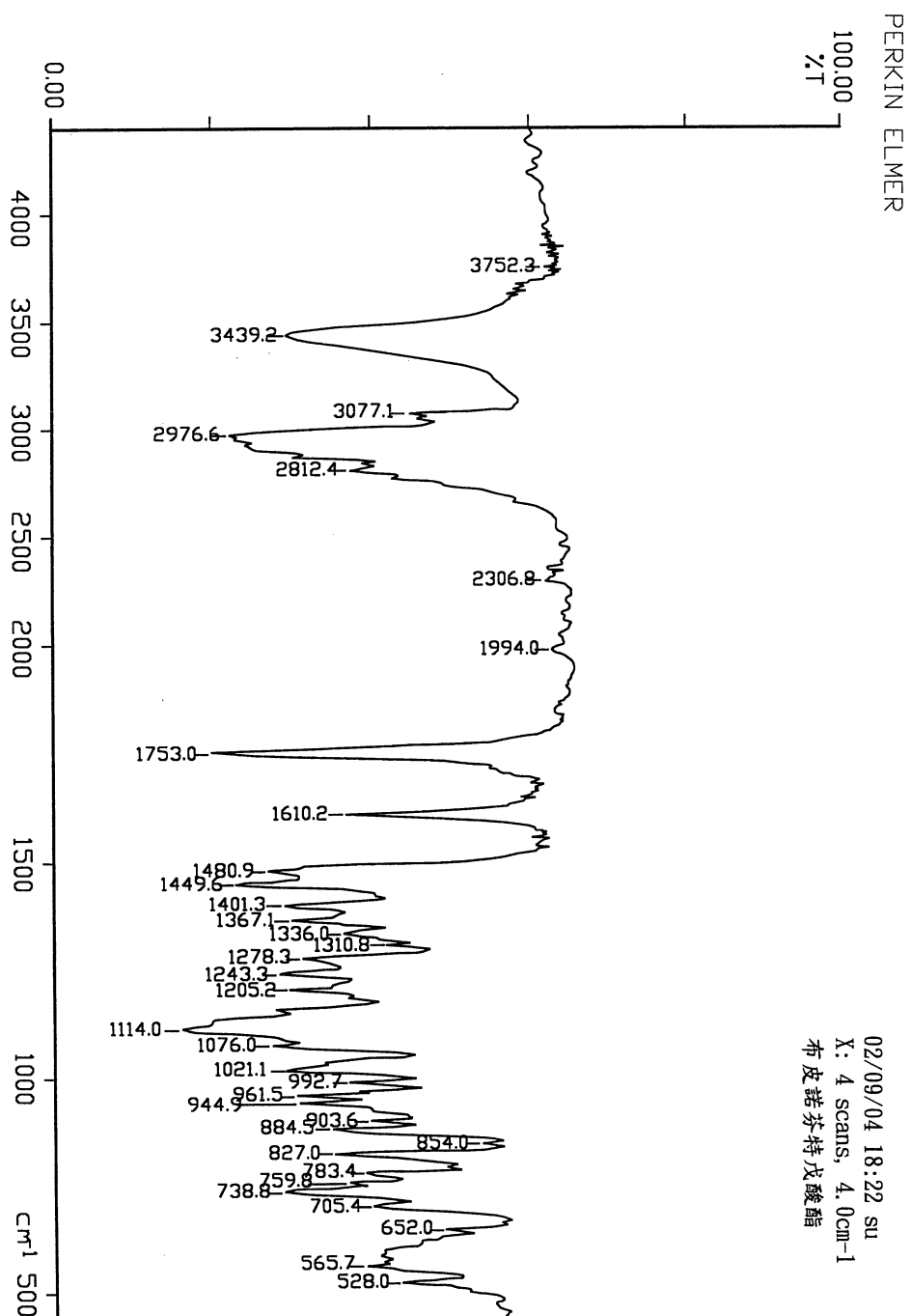
拾壹、圖式



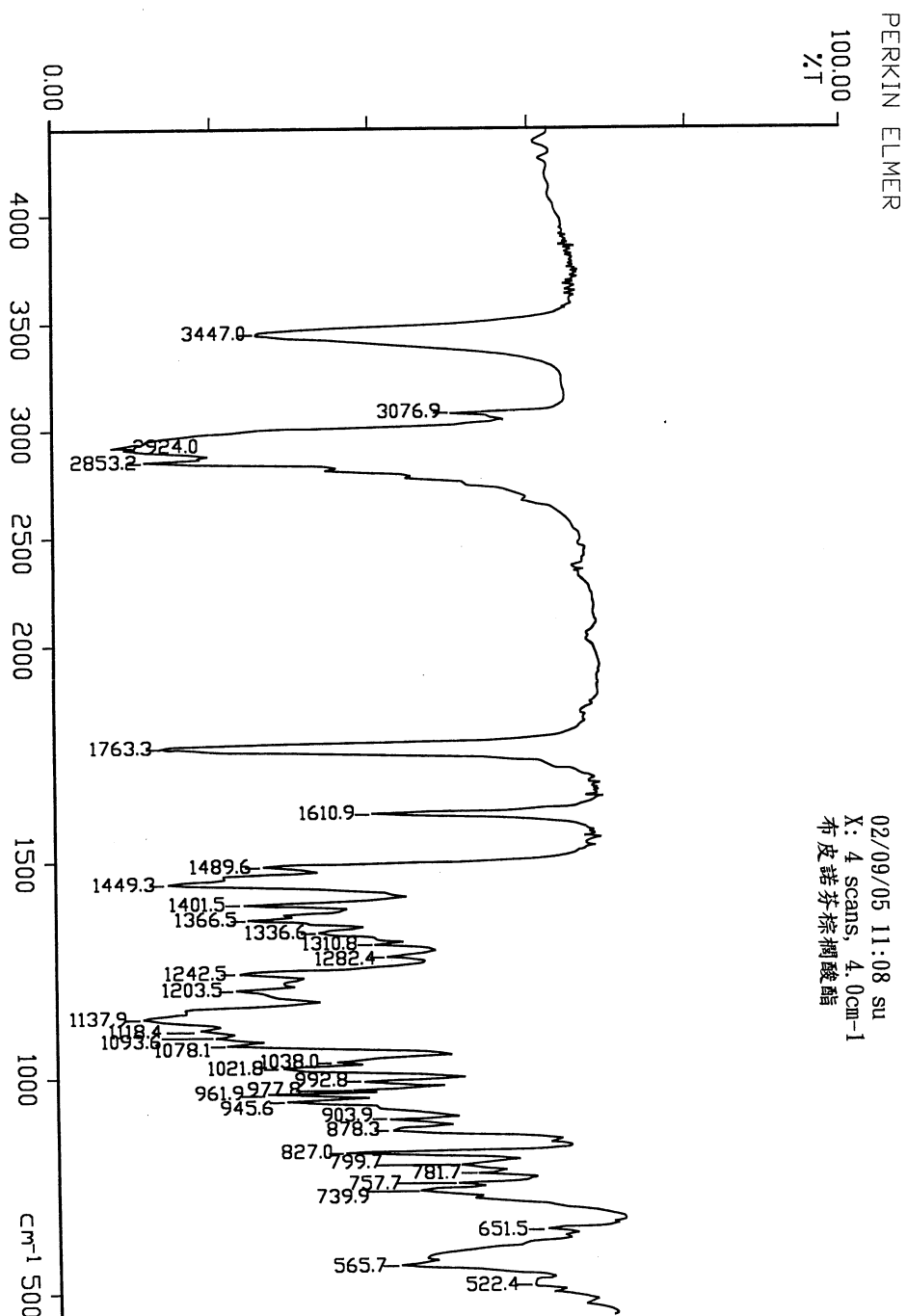
第10圖

拾壹、圖式

第11圖

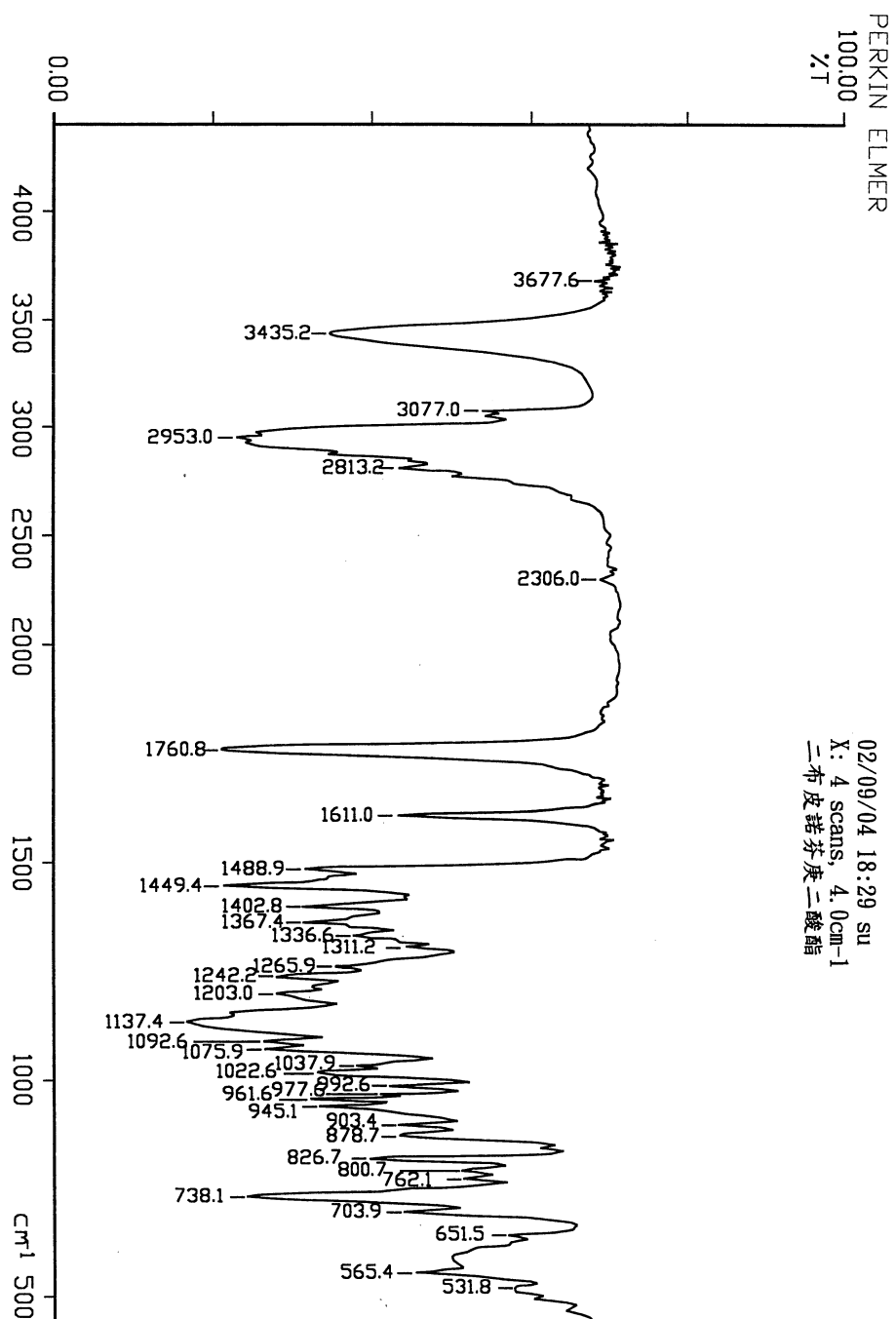


第13圖

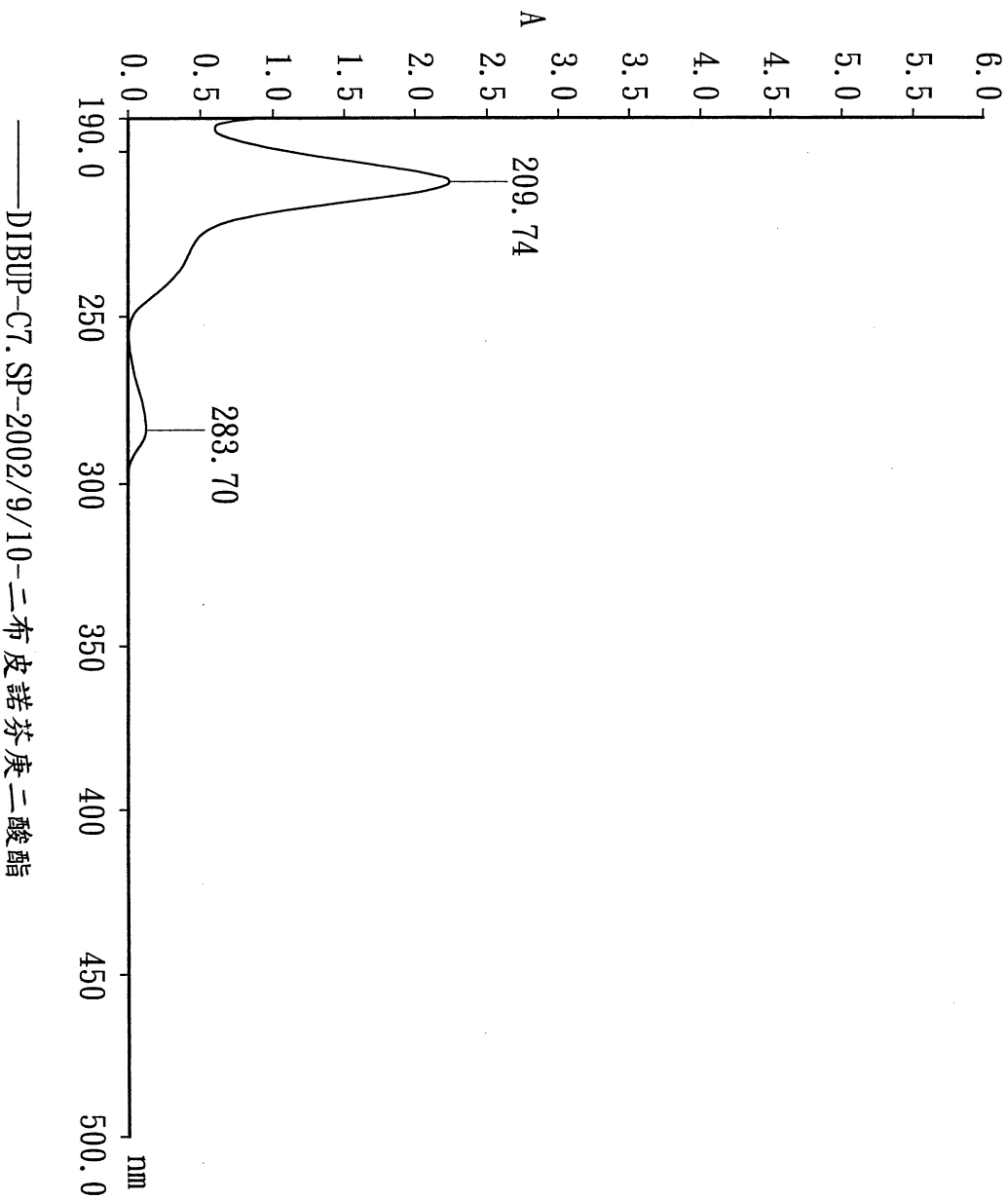


拾壹、圖式

第14圖



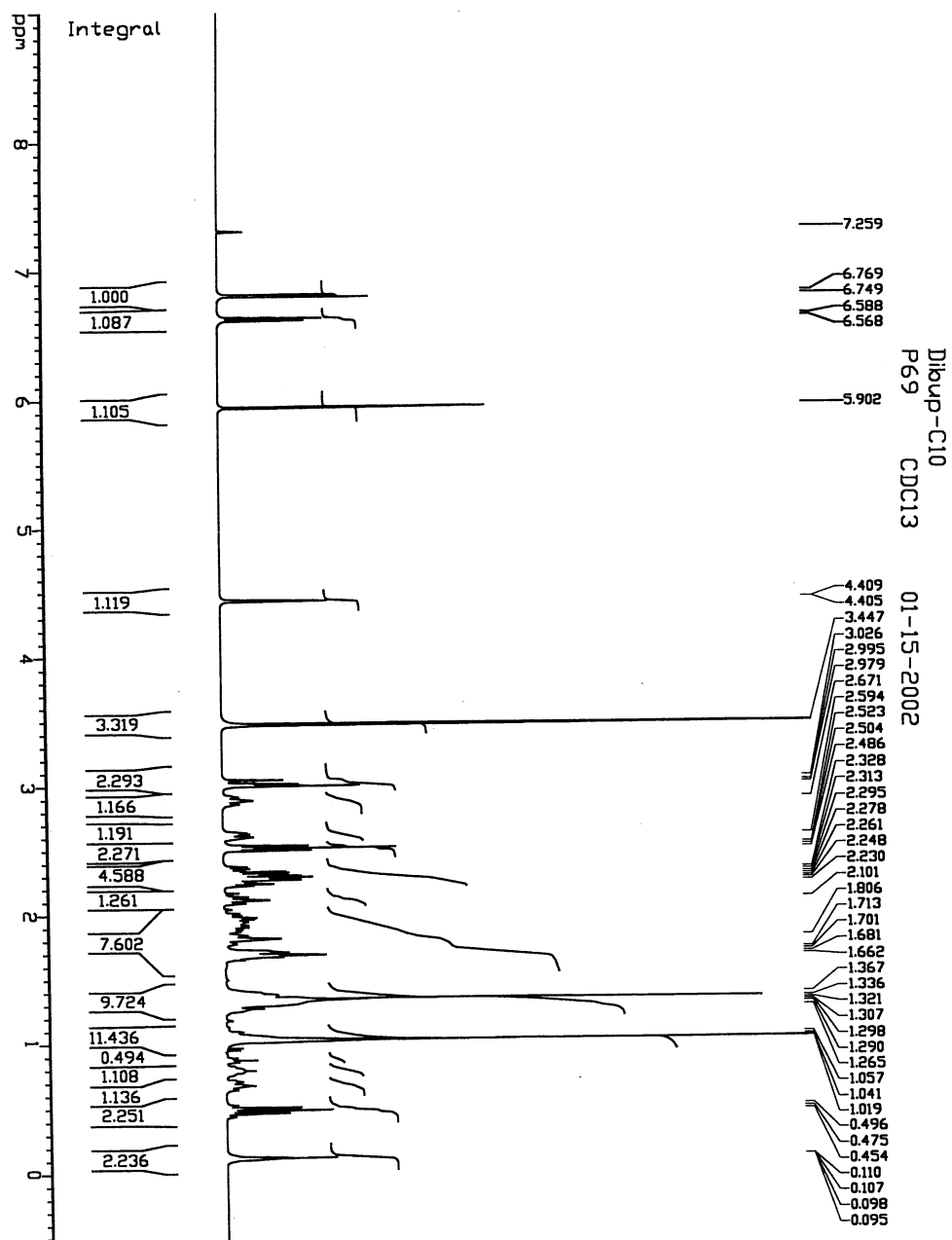
拾壹：圖式



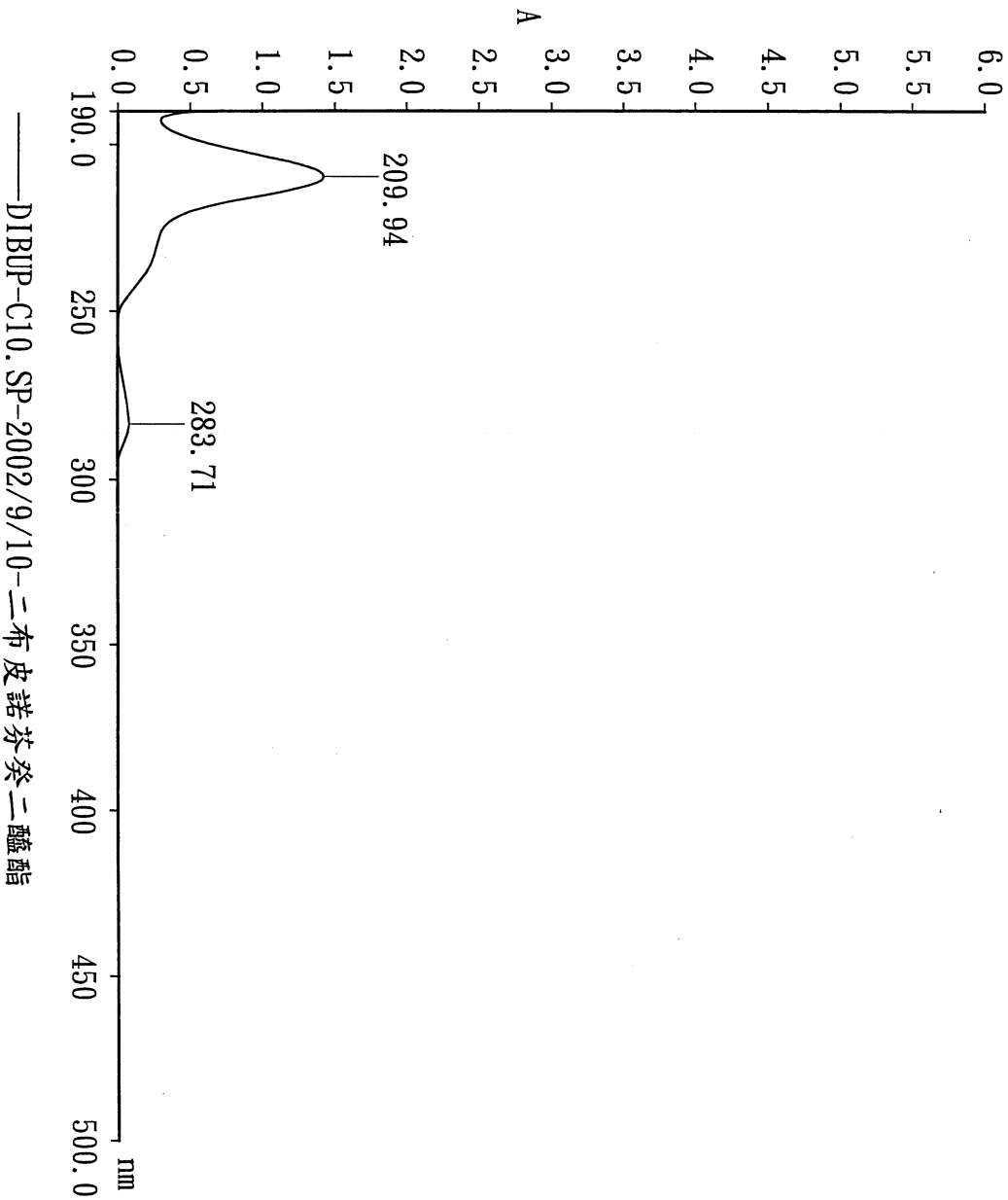
第15圖

拾壹、圖式

第16圖



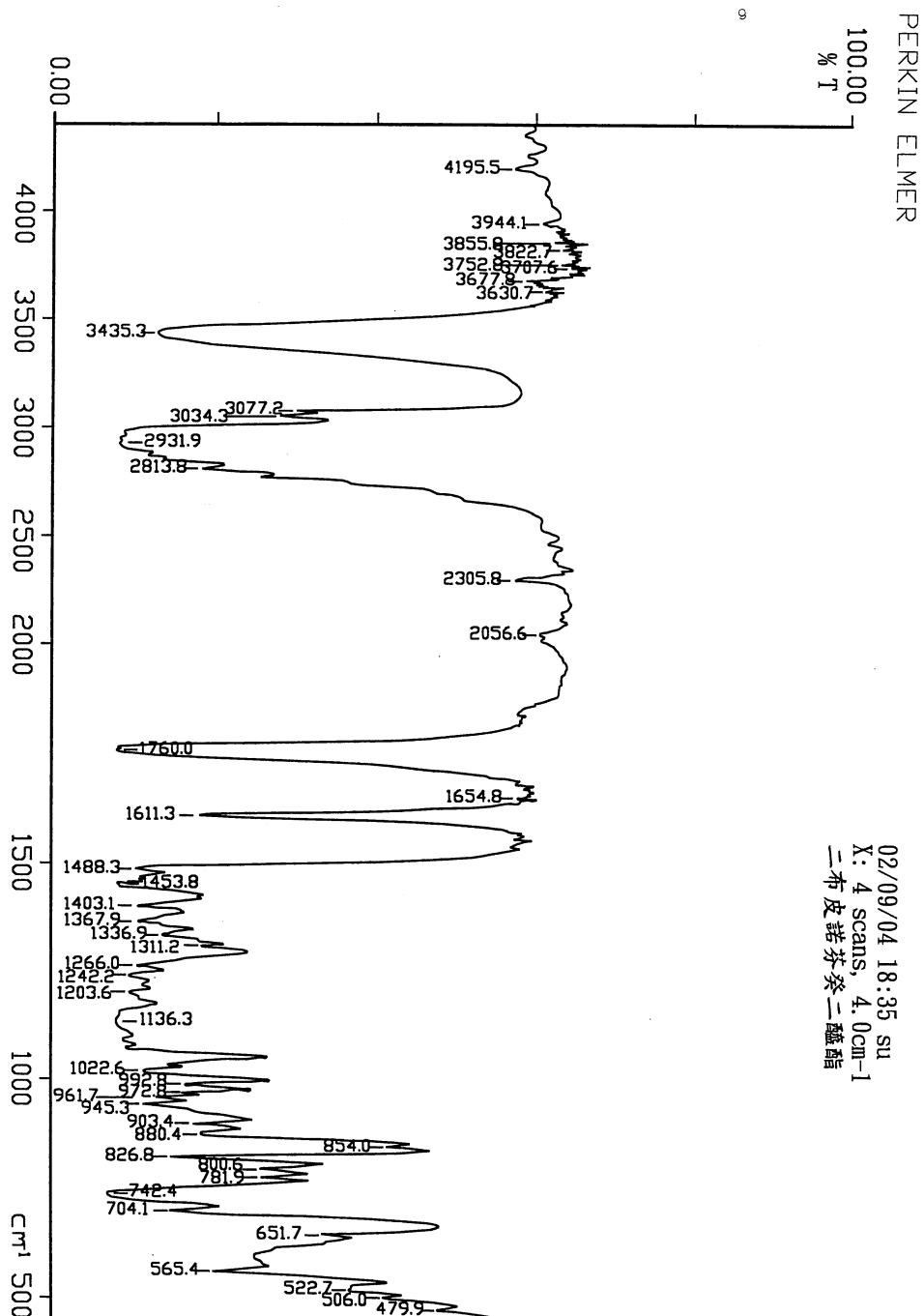
拾壹、圖式



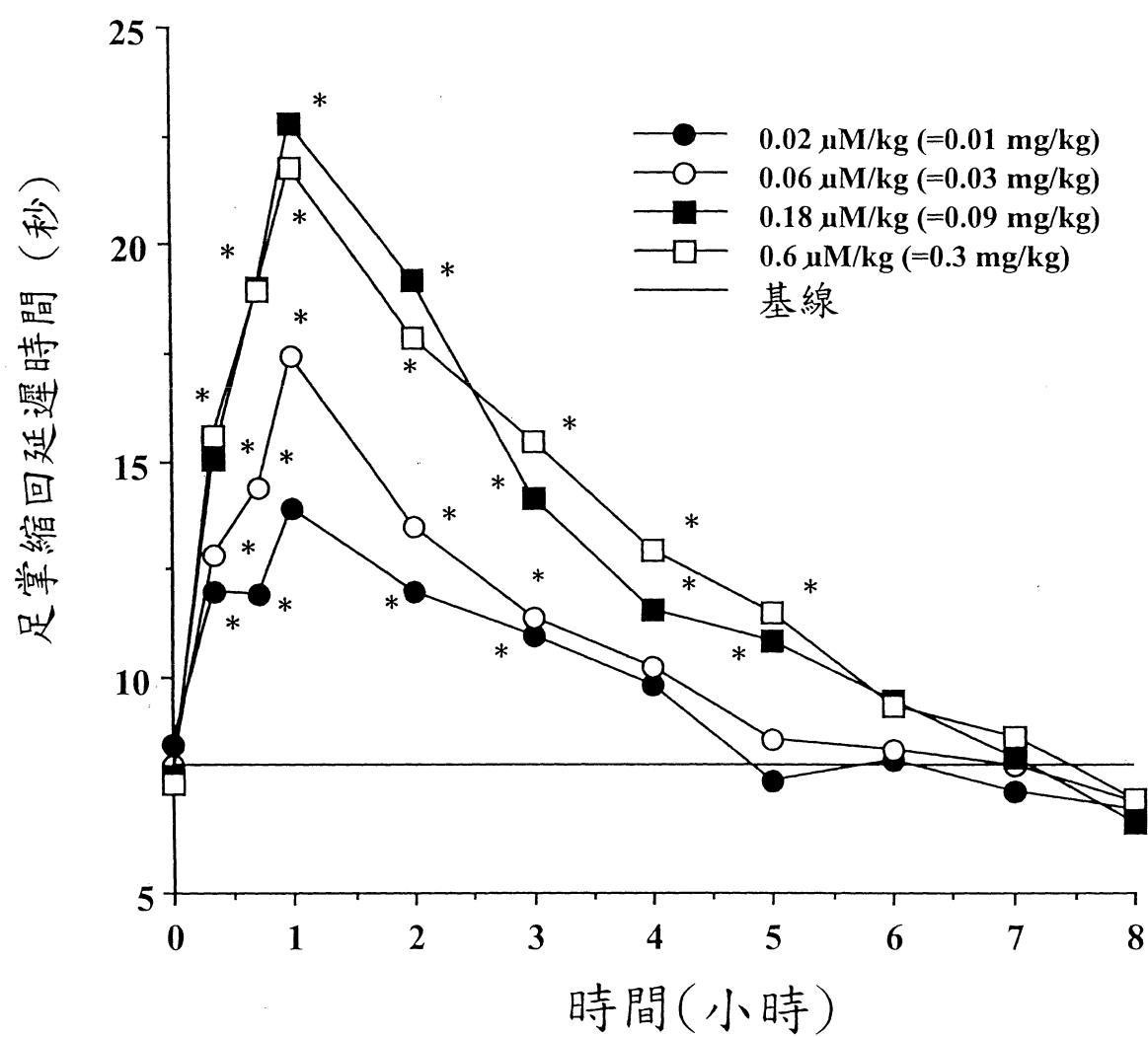
第17圖

拾壹、圖式

第18圖



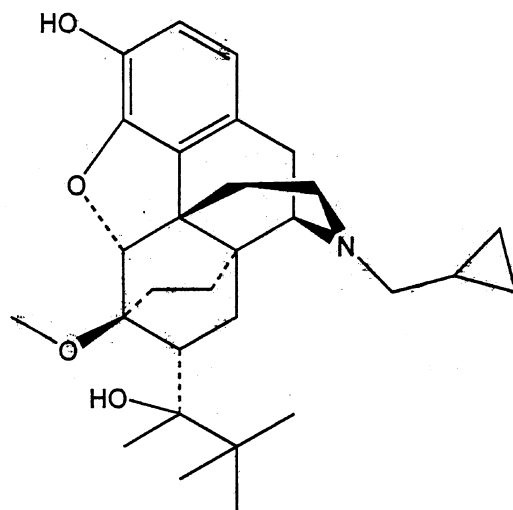
拾壹、圖式



第19圖

cyclopropyl-methyl)- α -(1,1-dimethylethyl)-4,5-epoxy-18,19-dihydro-3-hydroxy-6-methoxy- α -methyl-6,14-ethenomorphinan-7-methanol)]被知曉是一種具有一強效鎮痛作用的鴉片部分同效劑(opioid partial agonist)。分子量為 467.7 的布皮諾芬(呈

5 自由鹼形式)係以下列化學式(A)來表示：



(A)

布皮諾芬享有鴉片同效劑的許多作用，例如鎮痛。 κ 促效性(κ agonism)的缺乏說明了何以布皮諾芬不會有經常在同效劑/拮抗劑藥物上所看到的焦慮作用(dysphoric effect)與擬精神病作用(psychotomimetic effect)。其他的研究暗示布皮諾芬的鴉片拮抗劑效用可能經由一個與 δ 鴉片受體的相互作用而被調節。

類似於其他的強效鴉片同效劑，布皮諾芬產生強力的劑量相關的鎮痛。雖然真正的作用機制尚未被完全地知曉，布皮諾芬的鎮痛效用似乎是來自對於位在中樞神經系統中的 μ 鴉片受體之一高親合力。

此外，布皮諾芬可改變疼痛的閾值(輸入的神經末端對有害的刺激之閾值)。在以重量為基礎下，非經腸道的布皮諾芬的鎮痛強度似乎是嗎啡鹼所具者的大約 25 至 50 倍，是潘他唑新(pentazocine) 所具者的大約 200 倍，以及是美皮瑞汀所具者的(meperidine)大約 600 倍。

相較於鴉片同效劑(例如嗎啡鹼)與混合型同效劑-拮抗劑[例如潘他唑新、布妥芬諾(butorphanol)、納布芬(nalbuphine)]，布皮諾芬於許多病人身上提供數項治療優點。譬如，不像混合型同效劑-抗拮劑，布皮諾芬具有較低的擬精神病作用。當與同效劑(例如嗎啡鹼與吩坦尼)作比較時，布皮諾芬引發一相當低的呼吸抑制風險。

相較於完全的同效劑鴉片(full agonist opioid)，布皮諾芬具有一較低的濫用可能性。但是，雖是不常見地，布皮諾芬可能造成有限的身體依賴性，而在中斷一僅用布皮諾芬的延長治療之後可能會出現溫和的脫癮之徵象與症狀。由於布皮諾芬對於 μ 受體的低解離度之故，在突然中斷之後，布皮諾芬於中樞神經系統內的消除被延長。結果，相較於嗎啡，由布皮諾芬的急性脫癮所導致的徵象與症狀比嗎啡鹼所造成者較不嚴重，且在一較晚的時間發生。

被揭示於 US 3,433,791 (1968)中的布皮諾芬係以商標 Buprenex (Morton-Norwich)與 Temgesic (Reckitt 與 Colman)被銷售，且主要是被用來處理由外科手術、癌症、意外的外傷與心肌梗塞所致之疼痛。由於具有鴉片部分同效劑性質之故，布皮諾芬也被應用於海洛因上癮者的解毒治療

第 9 圖顯示布皮諾芬特戊酸酯(buprenorphine pivalate)的質譜圖；

第 10 圖顯示布皮諾芬特戊酸酯的 UV 光譜圖；

第 11 圖顯示布皮諾芬特戊酸酯的 IR 光譜圖；

5 第 12 圖顯示布皮諾芬棕櫚酸酯(buprenorphine palmitate)的 UV 光譜圖；

第 13 圖顯示布皮諾芬棕櫚酸酯的 IR 光譜圖；

第 14 圖顯示二布皮諾芬庚二酸酯(dibuprenorphine pimelate)的 IR 光譜圖；

10 第 15 圖顯示二布皮諾芬庚二酸酯的 UV 光譜圖；

第 16 圖顯示二布皮諾芬癸二醯酯(dibuprenorphine sebacoyl ester)的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜圖；

第 17 圖顯示二布皮諾芬癸二醯酯的 UV 光譜圖；

第 18 圖顯示二布皮諾芬癸二醯酯的 IR 光譜圖；

15 第 19 圖顯示被肌肉內地投藥的布皮諾芬氫氯化物在小白鼠體內的劑量反應；

第 20-A 圖與第 20-B 圖分別顯示被肌肉內地以及皮下地投藥的布皮諾芬鹼在大鼠體內的劑量反應；

第 21-A 圖至第 21-E 圖分別顯示五種被肌肉內地投藥的本發明
20 布皮諾芬單羧酸酯衍生物在大鼠體內的鎮痛效用；

第 22 圖顯示被肌肉內地投藥的布皮諾芬丙酸酯在大鼠體內的劑量反應；以及

第 23-A 圖與第 23-B 圖分別顯示兩種被肌肉內地投藥

的本發明二布皮諾芬二羧酸酯衍生物在大鼠體內的鎮痛效用。

【實施方式】

發明的詳細說明

5 一種由布皮諾芬氫氯化物所構成的非經腸道溶液(0.3 mg 的布皮諾芬/ml) 係以 Buprenex.RTM. (Reckitt & Colman)品名而為商業上可取得的，以供用於肌肉內與靜脈內投藥。在有需要解除溫和至嚴重的疼痛時，對於年齡超過 13 歲的成年人而言，一般的肌肉內或靜脈內劑量是為每
10 6 至 8 小時給予 0.3 mg。對於年年齡為 2 至 12 歲的病患而言，小兒科用劑量是每 4 至 6 小時給予 2-6 $\mu\text{g/kg}$ 體重。在給予一為 0.2-0.3 mg 或 2-4 $\mu\text{g/kg}$ 體重的單一肌肉內或靜脈內劑量後，平均的鎮痛期間一般是為 6 小時。

被非經腸道地或舌下地投藥的布皮諾芬的藥物動力
15 學已被知曉。一為大約 0.3 mg 的布皮諾芬的單一劑量之靜脈內投藥已被顯示會提供大約為 18 ng/mL 的血漿藥物濃度平均峰值(這大約在 2 分鐘內發生)。在大約 5 分鐘以及大約 3 小時之後，血漿濃度分別下降至大約 0.9 ng/mL 與 0.4 ng/mL。在初始的靜脈內劑量後 3 小時接續一個 0.3
20 mg 的第二次劑量之一肌肉內投藥，大約為 3.6 ng/mL 的布皮諾芬血漿濃度平均峰值會在大約 2-5 分鐘內發生，並在大約 3 小時後下降至大約 0.4 ng/mL。大概在投藥 10 分鐘之後，於靜脈內注射或肌肉內注射之後的布皮諾芬血漿濃度是類似的。先前曾有人報告，布皮諾芬的一個平常舌下鎮痛

劑量為每 8 小時給予 0.2-0.4 mg (參見, 例如 *Kuhlman, JJ et al., J. Analyt. Toxicol. (1996), 20(10): 369-378*)。對於一為 0.4 mg 的舌下劑量而言, $C_{\max}$ 被報告是為 0.5 ± 0.06 ng/mL; $T_{\max}$ 被報告是為 210 ± 40 分鐘; 以及一為 $57.7 \pm 6\%$ 的全身性

5 可利用性亦被報導。

布皮諾芬於肝臟中幾乎被完全地代謝, 主要地是透過 N-脫烷基作用 (N-dealkylation), 而形成降布皮諾芬 (norbuprenorphine)[亦即 N-脫烷基布皮諾芬 (N-dealkylbuprenorphine)]。布皮諾芬與降布皮諾芬亦會
10 與葡糖醛酸進行共軛反應 (conjugation)。類似於其他鴉片同效劑的代謝物, 降布皮諾芬可能具有微弱的鎮痛活性。然而, 用以決定布皮諾芬的代謝物的鎮痛能力之研究尚未被進行。布皮諾芬與其代謝物主要是經由膽汁排泄而被排泄於糞便內, 且亦被排泄至尿液中。布皮諾芬
15 主要是有如未經改變的藥物而被排泄於糞便中。少量的降布皮諾芬也被排泄至糞便中。此藥物與其代謝物被認為會進行腸肝循環 (enterohepatic circulation)。降布皮諾芬似乎主要是以一比母體藥物 (parent drug) 為低的速率被排泄至尿液中。據報導, 布皮諾芬的總血漿清除率在
20 神智清楚的手術後病患是為大約 0.28 L/分鐘。有限的資料顯示, 布皮諾芬的藥物動力學在孩童身上存在有不少的個體間變異性 (interindividual variability)。然而, 相較於成人所具者, 該藥物的清除率在孩童 (例如那些年紀為 5-7 歲者) 身上看來是較快。對於小兒科病患
25 而言, 布皮諾芬的最佳劑量間隔可能必須予以減

基團以及一被一苯基基團所取代之分支的烷基基團。較佳地，該脂族基團具有 1 至 40 個碳原子，更佳為具有 1 至 20 個碳原子。

較佳地， R_1 係為一個具有 1 至 40 個(更佳為 3 至 20 5 個)碳原子的伸烷基基團(alkylene group)。

較佳地，根據本發明之二布皮諾芬二羧酸酯衍生物是由布皮諾芬與一 C_5 - C_{20} 脂族二羧酸製備而得。

較佳地，根據本發明之二布皮諾芬二羧酸酯衍生物係選自於二布皮諾芬庚二酸酯以及二布皮諾芬癸二醯酯。

10 布皮諾芬庚鹼是由它的 HCl 鹽類製備而得。一給定數量之商業上購得的布皮諾芬 HCl 被溶於水中，繼而加入一 Na_2CO_3 飽和溶液，俾以沉澱出布皮諾芬鹼。該沉澱物接而被過濾並以冷去離子水予以清洗數次，俾以去除過量的 Na_2CO_3 。白色殘餘物接而於空氣中予以乾燥過夜。被乾燥
15 的殘餘物被加入至一水:醇(80:20)混合物中，並予以加熱至 $60^\circ C$ 以將自由鹼溶解，繼而立即予以過濾。在冷卻時，布皮諾芬鹼結晶而出。結晶狀產物接而被過濾並在一溫和的氮氣流中被乾燥。該鹼的純度係藉由熔點與 HPLC 分析來確認。該鹼的熔點為 $209^\circ C$ ，實際上相同於文獻中所報告的。該鹼的純度當以 HPLC 分析來測定是為 99%。
20

具有化學式(I)的布皮諾芬單羧酸酯衍生物可藉由一包含下列步驟之方法來製備：

(i)於二氯甲烷的存在下，以三甲胺(trimethylamine)來處理布皮諾芬 HCl 或鹼；以及

方法來製備：

(i') 於二氯甲烷的存在下，以三甲胺來處理布皮諾芬

HCl 或鹼；以及

(ii') 於二氯甲烷的存在下，對得自步驟(i')的混合物加

5 入一化學式為 $R_1(\text{COOH})_2$ 的化合物或其一酸酐
(acid anhydride)或一醯基氯(acid chloride)，其中
該化學式 $R_1(\text{COOH})_2$ 當中的 R_1 是一個由一選擇性
地被一苯基基團所取代的飽和或未飽和脂族基團
所構成的二價部分。

10 較佳地，一具有 3 至 40 個(較佳為 5 至 20 個)碳原子
之脂族二羧酸或其一酸酐或一醯基氯被使用於上述步驟
(ii')中。更佳地，一飽和的 C_5 - C_{20} 脂族二羧酸被使用於上
述步驟(ii')中。

在本發明的一個較佳具體例中，庚二醯氯
15 (heptanedioatyl chloride)被使用於上述步驟(ii')中。

在本發明的另一個較佳具體例中，癸二醯氯(sebacoyl
chloride)被使用於上述步驟(ii')中。

為各別地合成出以化學式(I)與化學式(II)來表示之布
皮諾芬酯衍生物，布皮諾芬 HCl 或鹼被溶解於二氯甲烷
20 中，接著加入一配於二氯甲烷中的三甲胺溶液。對混合液
予以逐滴地加入一配於二氯甲烷內並具有化學式為
 RCOOH 或 $R_1(\text{COOH})_2$ 的化合物之溶液。

當酯化完成之時，所形成的產物藉由通過一矽膠管柱
而被純化，而得到以化學式(I)或化學式(II)表示的布皮諾芬

酯衍生物。

作為一另擇的方式，本發明的布皮諾芬酯衍生物可藉由從醇或是酚來製備酯的一般方法而被獲得，例如，藉由布皮諾芬的羥基基團與化學式為 RCOOH 或 $\text{R}_1(\text{COOH})_2$ 的化合物之鹽基氣、酸酐、酯或磺鹽氣的反應。

藉由上面所描述的方法而被合成出的布皮諾芬酯衍生物可藉由下列方法來作鑑定：核磁共振(NMR)、紅外線(IR)與紫外光(UV)光譜分析法，氣相層析法/質譜分析法(GC/MS)，以及元素分析法。

該等布皮諾芬酯衍生物可依需要而被配方成為不同的劑型。

一般而言，為達到對一標的藥物的長效作用治療效果，可製備各種不同的劑型，其中，該標的藥物被酯化或溶解於一油載劑中以形成一非經腸道配方，藉此，當被投藥至人體或動物體內時，該標的藥物的釋放速率可因為某些因素的影響而減緩下來，諸如該標的藥物於油中之增高的溶解度。在這些情況中，該標的藥物的劑量間隔可由於該標的藥物的被延長的作用期間之故而被設定得更長。

Gelders 於 *Int. Clin. Psychophacol* (1986), volume 1, page 1 中報告，以及 Hinko, C.N. 等人於 *Neuropharmacology* (1998), volume 27, page 475 中報告了一配於可注射油(例如芝麻油或大豆油)中之 haloperidol 癸酸酯(haloperidol decanoate)的受控釋放劑型(controlled-release dosage form)的形成，該劑型的鎮痛效用由於劑量

體內的鎮痛期間。

表 3. 布皮諾芬及其衍生物使用蹠測試於大鼠體內的鎮痛期間

化合物	劑量 (μ M/kg)	投藥途徑	鎮痛期間 (小時)
布皮諾芬氫氯化物	0.6	IM	5
布皮諾芬鹼	0.6; 6; 60	IM	48; 48; 50
布皮諾芬鹼	0.6; 6; 60	SC	48; 50; 48
布皮諾芬丙酸酯	0.6; 6; 60	IM	48; 54; 54
布皮諾芬特戊酸酯	0.6	IM	48
布皮諾芬苯甲酸酯	0.6	IM	72
布皮諾芬庚酸酯	0.6	IM	72
布皮諾芬癸酸酯	0.6	IM	96
布皮諾芬棕櫚酸酯	0.6	IM	96
二布皮諾芬庚二酸酯	0.3	IM	72
二布皮諾芬癸二酸酯	0.3	IM	96

IM:肌肉內注射, SC:皮下注射

雖然本發明已就被認為是最適用與較佳的實施例而被
 5 描述，可瞭解到的是，本發明不受所揭示的實施例所限制，
 而意欲的是要涵蓋被包含落在最廣解釋之精神與範圍內的
 各種不同配置，俾以涵蓋所有這種修飾與等效配置。

【圖式簡單說明】

第 1 圖顯示布皮諾芬庚酸酯(buprenorphine enanthate)

玖、發明說明

的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜圖；

第 2 圖顯示布皮諾芬庚酸酯的質譜圖；

第 3 圖顯示布皮諾芬庚酸酯的 UV 光譜圖；

第 4 圖顯示布皮諾芬庚酸酯的 IR 光譜圖；

5 第 5 圖顯示布皮諾芬癸酸酯(buprenorphine decanoate)的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜圖；

第 6 圖顯示布皮諾芬癸酸酯的質譜圖；

第 7 圖顯示布皮諾芬癸酸酯的 UV 光譜圖；

第 8 圖顯示布皮諾芬癸酸酯的 IR 光譜圖；

10 第 9 圖顯示布皮諾芬特戊酸酯(buprenorphine pivalate)的質譜圖；

第 10 圖顯示布皮諾芬特戊酸酯的 UV 光譜圖；

第 11 圖顯示布皮諾芬特戊酸酯的 IR 光譜圖；

第 12 圖顯示布皮諾芬棕櫚酸酯(buprenorphine
15 palmitate)的 UV 光譜圖；

第 13 圖顯示布皮諾芬棕櫚酸酯的 IR 光譜圖；

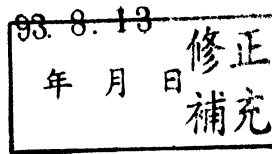
第 14 圖顯示二布皮諾芬庚二酸酯(dibuprenorphine
pimelate)的 IR 光譜圖；

第 15 圖顯示二布皮諾芬庚二酸酯的 UV 光譜圖；

20 第 16 圖顯示二布皮諾芬癸二醯酯(dibuprenorphine
sebacoyl ester)的 $^1\text{H-NMR}$ 光譜圖；

第 17 圖顯示二布皮諾芬癸二醯酯的 UV 光譜圖；

第 18 圖顯示二布皮諾芬癸二醯酯的 IR 光譜圖；



玖、發明說明

第 19 圖顯示被肌肉內地投藥的布皮諾芬氫氯化物在小白鼠體內的劑量反應；

第 20-A 圖與第 20-B 圖分別顯示被肌肉內地以及皮下地投藥的布皮諾芬鹼在大鼠體內的劑量反應；

5 第 21-A 圖至第 21-E 圖分別顯示五種被肌肉內地投藥的本發明布皮諾芬單羧酸酯衍生物在大鼠體內的鎮痛效用；

第 22 圖顯示被肌肉內地投藥的布皮諾芬丙酸酯在大鼠體內的劑量反應；以及

10 第 23-A 圖與第 23-B 圖分別顯示兩種被肌肉內地投藥的本發明二布皮諾芬二羧酸酯衍生物在大鼠體內的鎮痛效用。

【圖式之主要元件代表符號表】

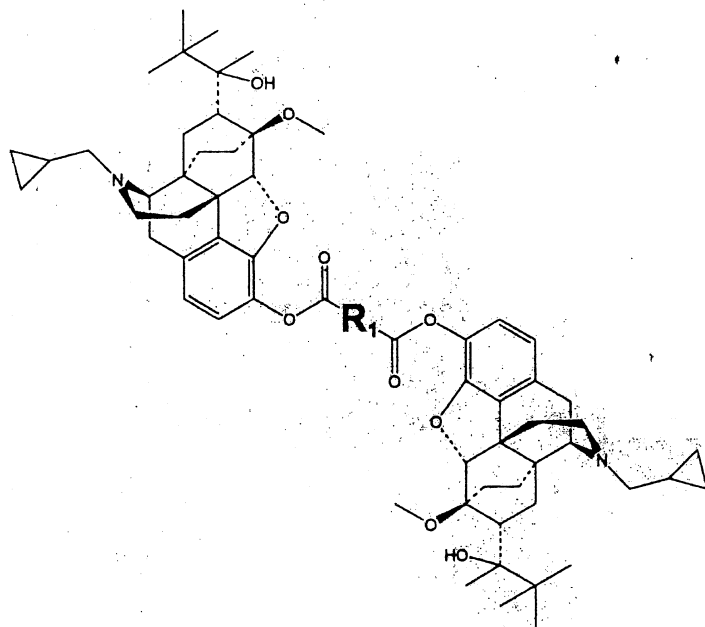
(無)

申請專利範圍：

第 091133175 號專利申請案申請專利範圍修正本

修正日期：93年8月

1. 一種具有下列化學式(II)之二布皮諾芬二羧酸酯衍生物：



(II)

其中 R_1 是一個具有 1 至 40 個碳原子並且選擇性地被一苯基基團所取代之飽和或未飽和脂族基團所構成的二價部分。

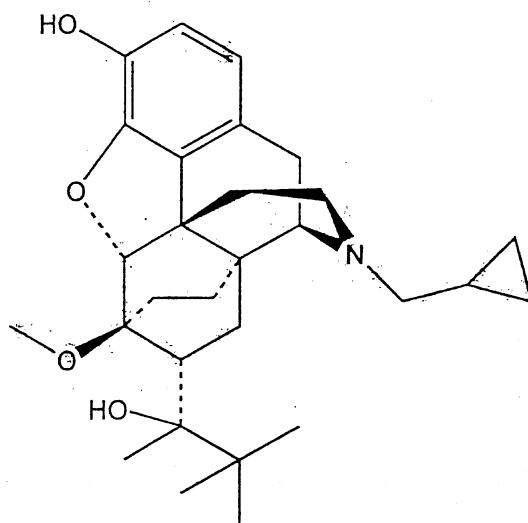
2. 如申請專利範圍第 1 項之二布皮諾芬二羧酸酯衍生物，其中 R_1 是一個具有 1 至 40 個碳原子之伸烷基基團。
3. 如申請專利範圍第 2 項之二布皮諾芬二羧酸酯衍生物，其中 R_1 是一個具有 1 至 20 個碳原子之伸烷基基團。
4. 如申請專利範圍第 1 項之二布皮諾芬二羧酸酯衍生物，其係選自於二布皮諾芬庚二酸酯以及二布皮諾芬癸二酸酯。
5. 一種用於肌肉內或皮下投藥的鎮痛藥學組成物，其包含

十、申請專利範圍：

有：

(a) 一治療有效量之至少一種下列化合物：

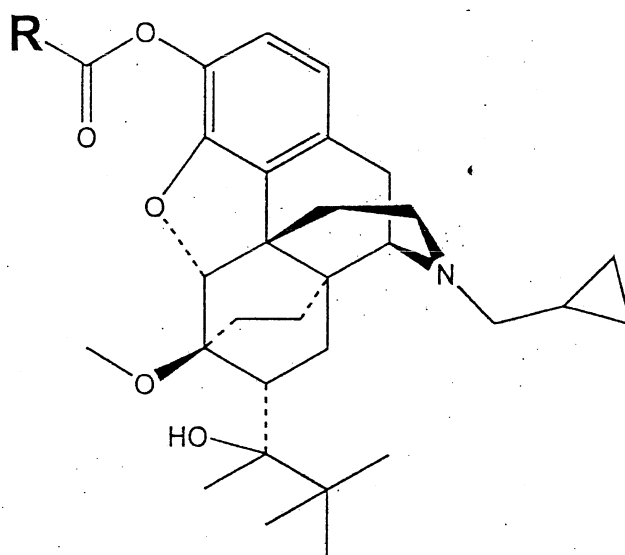
(i) 一具有下列化學式(A)的布皮諾芬鹼：



(A)

5

(ii) 一具有下列化學式(I)的布皮諾芬單羧酸酯衍生物：



(I)

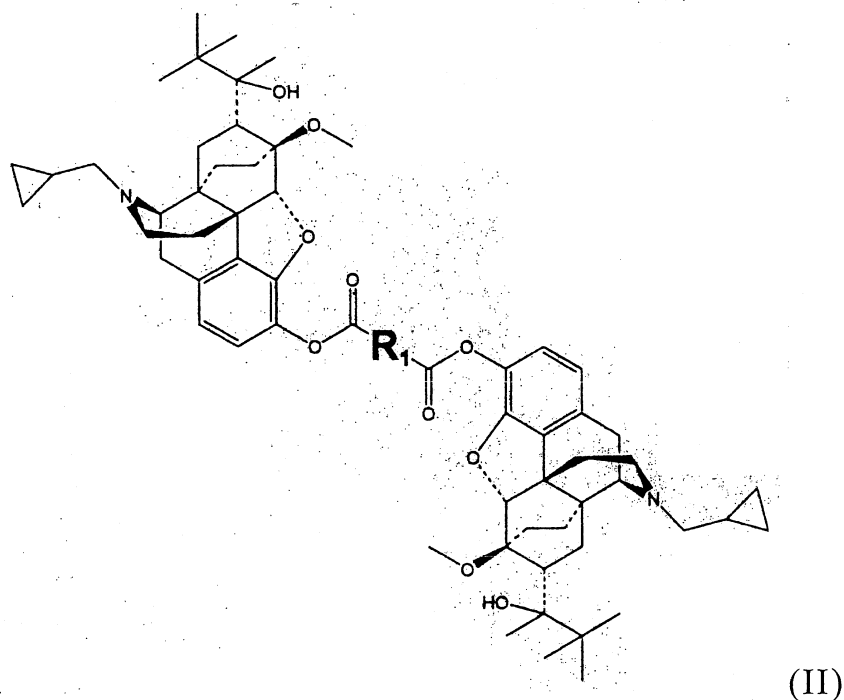
其中 R 係擇自於下列所構成的群組：一個具有 2 至 40 個碳原子並且選擇性地被一具有 5 至 20

十、申請專利範圍：

個碳原子的芳基基團所取代之直鏈或分枝的飽和或未飽和脂族基團，以及一個具有 5 至 20 個碳原子並且選擇性地被一具有 2 至 40 個碳原子之直鏈或分枝的飽和或未飽和脂族基團所取代的芳基基團；

但有條件是：R 不是擇自於甲基、乙基、丙基、n-丁基、n-戊基、n-己基與異丙基；

(iii) 一具有下列化學式(II)之二布皮諾芬二羧酸酯衍生物：



其中 R_1 是一個具有 1 至 40 個碳原子並且選擇性地被一芳基基團所取代之飽和或未飽和脂族基團所構成的二價部分；以及

(b) 一藥學上可接受之油載劑。

6. 如申請專利範圍第 5 項之鎮痛藥學組成物，其中該油載

十、申請專利範圍：

劑係擇自於下列所構成之群組：芝麻油、蓖麻油、棉花籽油、大豆油、花生油或花生油之乙基酯，以及此等之一組合。

- 5 7. 如申請專利範圍第 5 項之鎮痛藥學組成物，其包含具有化學式(A)的布皮諾芬鹼。
8. 如申請專利範圍第 5 項之鎮痛藥學組成物，其包含一具有化學式(I)的布皮諾芬單羧酸酯衍生物，其中 R 是一個選擇性地被一苯基基團所取代的烷基基團。
- 10 9. 如申請專利範圍第 5 項之鎮痛藥學組成物，其包含一具有化學式(I)的布皮諾芬單羧酸酯衍生物，其中 R 是一個具有 2 至 40 個碳原子的烷基基團。
10. 如申請專利範圍第 5 項之鎮痛藥學組成物，其包含一具有化學式(I)的布皮諾芬單羧酸酯衍生物，其中 R 是一個具有 5 至 20 個碳原子的烷基基團。
- 15 11. 如申請專利範圍第 5 項之鎮痛藥學組成物，其包含一具有化學式(I)的布皮諾芬單羧酸酯衍生物，其中 R 是擇自於下列所構成的群組：一個選擇性地被一苯基基團所取代的直鏈烷基基團，一個選擇性地被一苯基基團所取代之分支的烷基基團，一個選擇性地被一直鏈脂族基團所取代的苯基基團，以及一個選擇性地被一分支的脂族基團所取代的苯基基團。
- 20 12. 如申請專利範圍第 5 項之鎮痛藥學組成物，其包含一具有化學式(I)的布皮諾芬單羧酸酯衍生物，該衍生物係選自於下列：布皮諾芬特戊酸酯、布皮諾芬苯甲酸酯、布

十、申請專利範圍：

皮諾芬癸酸酯以及布皮諾芬棕櫚酸酯。

13. 如申請專利範圍第 5 項之鎮痛藥學組成物，其包含一具有化學式(II)之二布皮諾芬二羧酸酯衍生物，其中 R_1 是一個具有 1 至 40 個碳原子之伸烷基基團。
- 5 14. 如申請專利範圍第 5 項之鎮痛藥學組成物，其包含一具有化學式(II)之二布皮諾芬二羧酸酯衍生物，其中 R_1 是一個具有 1 至 20 個碳原子之伸烷基基團。
15. 如申請專利範圍第 5 項之鎮痛藥學組成物，其包含一具有化學式(II)之二布皮諾芬二羧酸酯衍生物，該衍生物
10 係選自於二布皮諾芬庚二酸酯以及二布皮諾芬癸二醯酯。
16. 一種用以製備一如申請專利範圍第 1 項之具有化學式(II)的二布皮諾芬二羧酸酯衍生物之方法，其包含下列步驟：
 - 15 (i') 於二氯甲烷的存在下，以三甲胺來處理布皮諾芬 HCl 或鹼；以及
 - (ii') 於二氯甲烷的存在下，對得自步驟(i')的混合物加入一化學式為 $R_1(\text{COOH})_2$ 的化合物或其一酸酐 (acid anhydride) 或一醯基氯 (acid chloride)，其中該
20 化學式 $R_1(\text{COOH})_2$ 當中的 R_1 是一個具有 1 至 40 個碳原子並且選擇性地被一苯基基團所取代之飽和或未飽和脂族基團所構成的二價部分。
17. 如申請專利範圍第 16 項之方法，其中被使用於步驟(ii')中之具有化學式 $R_1(\text{COOH})_2$ 的化合物是一種具有 3-40

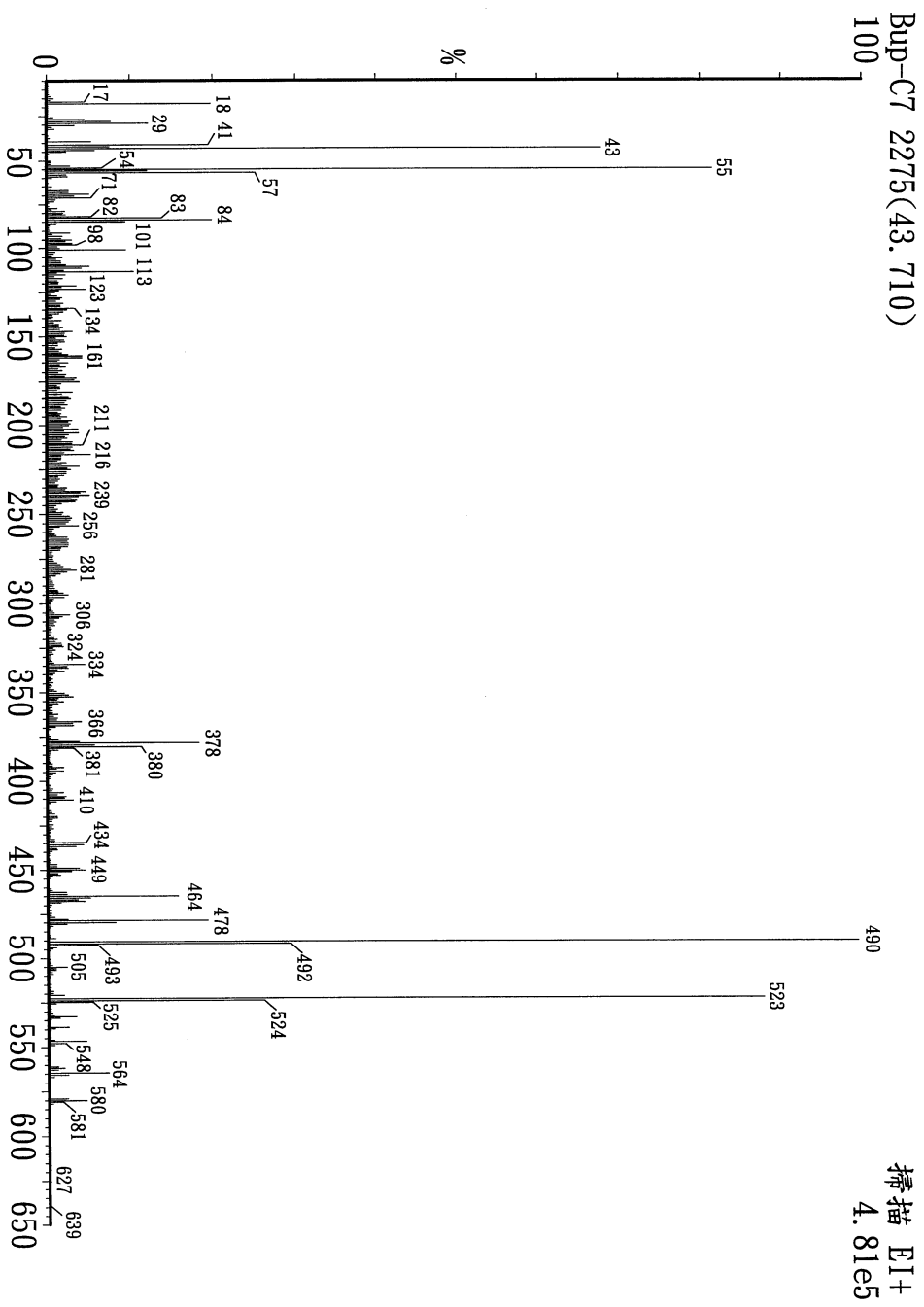
十、申請專利範圍：

個碳原子之脂族二羧酸或其一酸酐或一酸氯。

18. 如申請專利範圍第 16 項之方法，其中庚二醯氯被使用於步驟(ii')中。

5 19. 如申請專利範圍第 16 項之方法，其中癸二醯氯被使用於步驟(ii')中。

93. 8. 13修正
年 月 日 補充

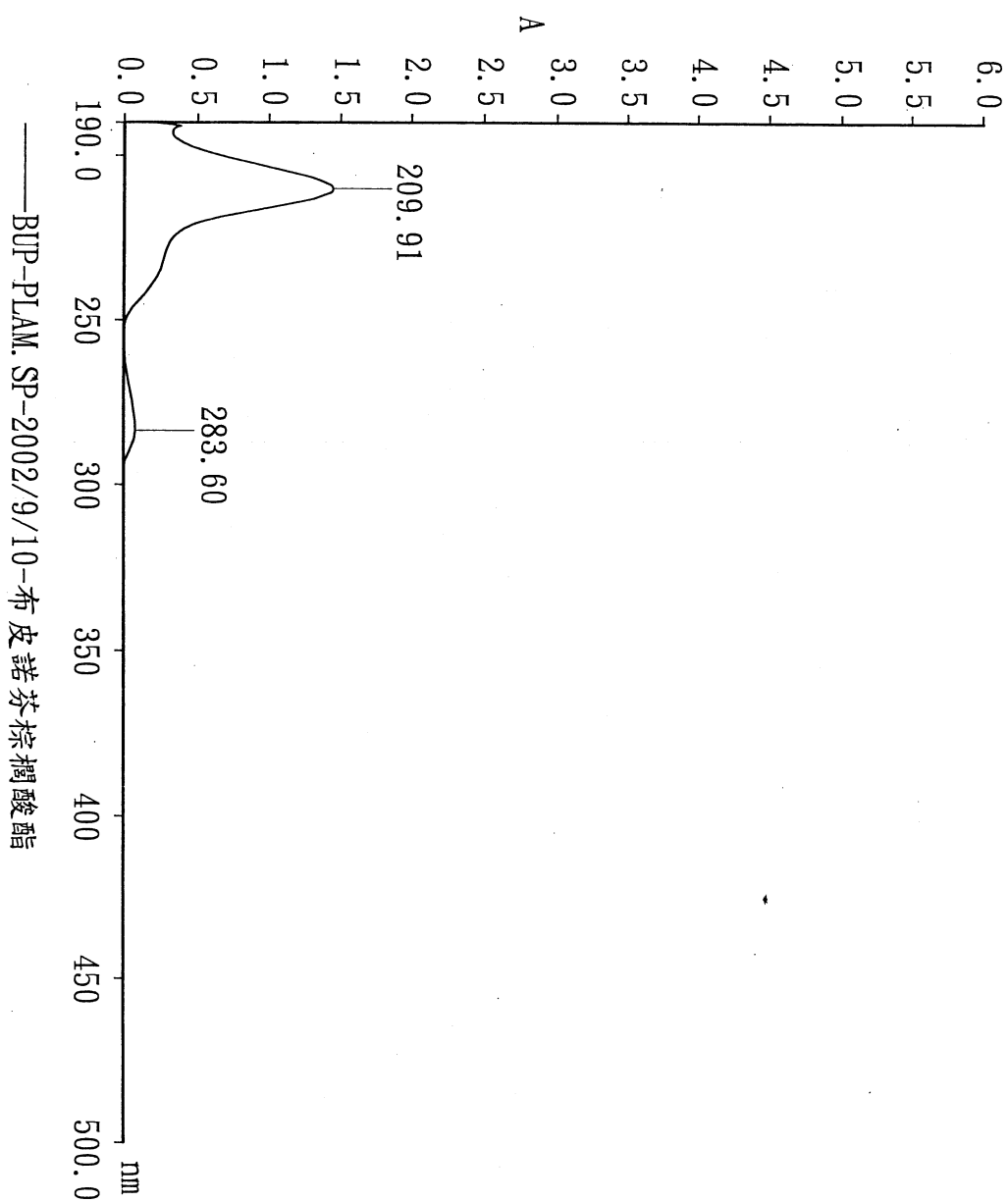


第二圖

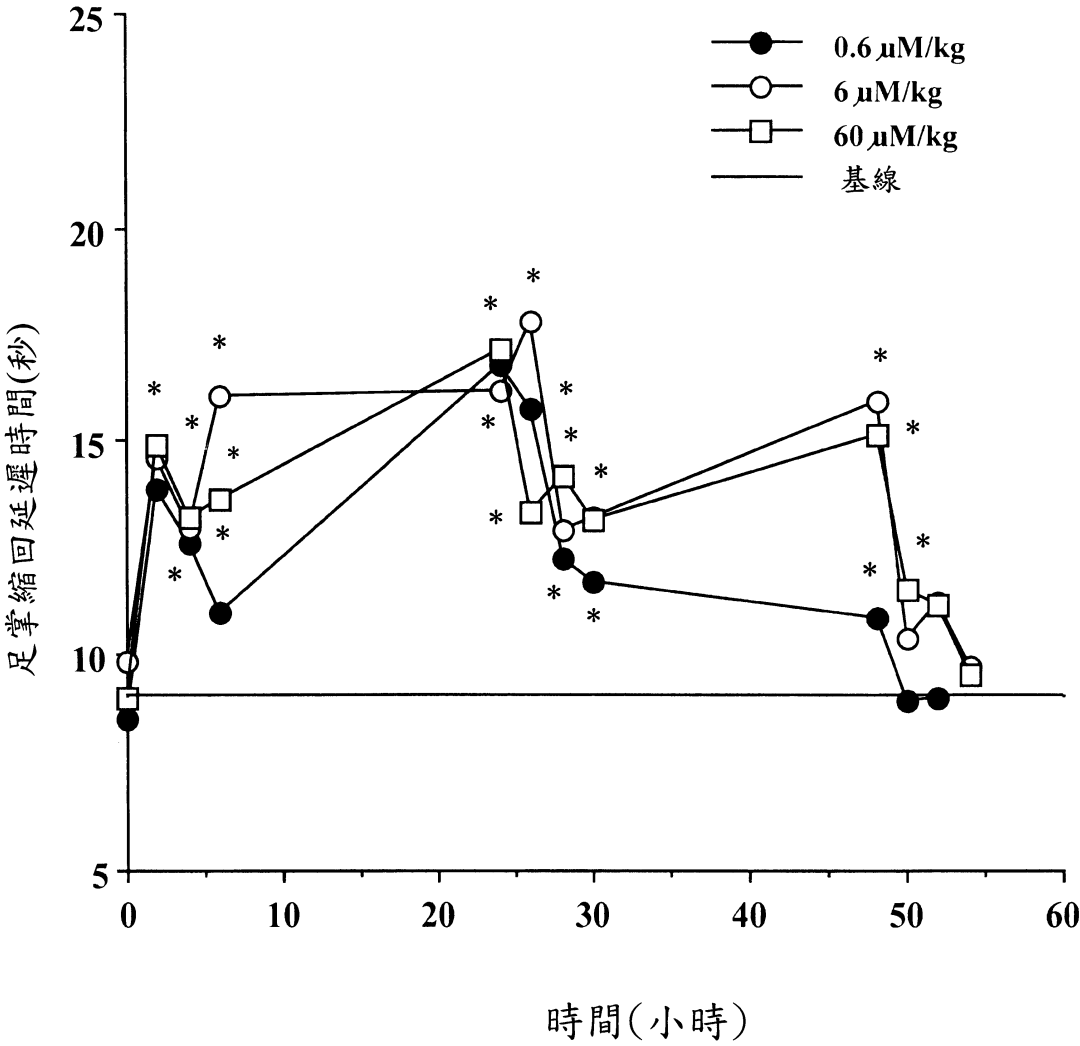
I226830

I226830

93. 8. 13 修正
年 月 日 補充

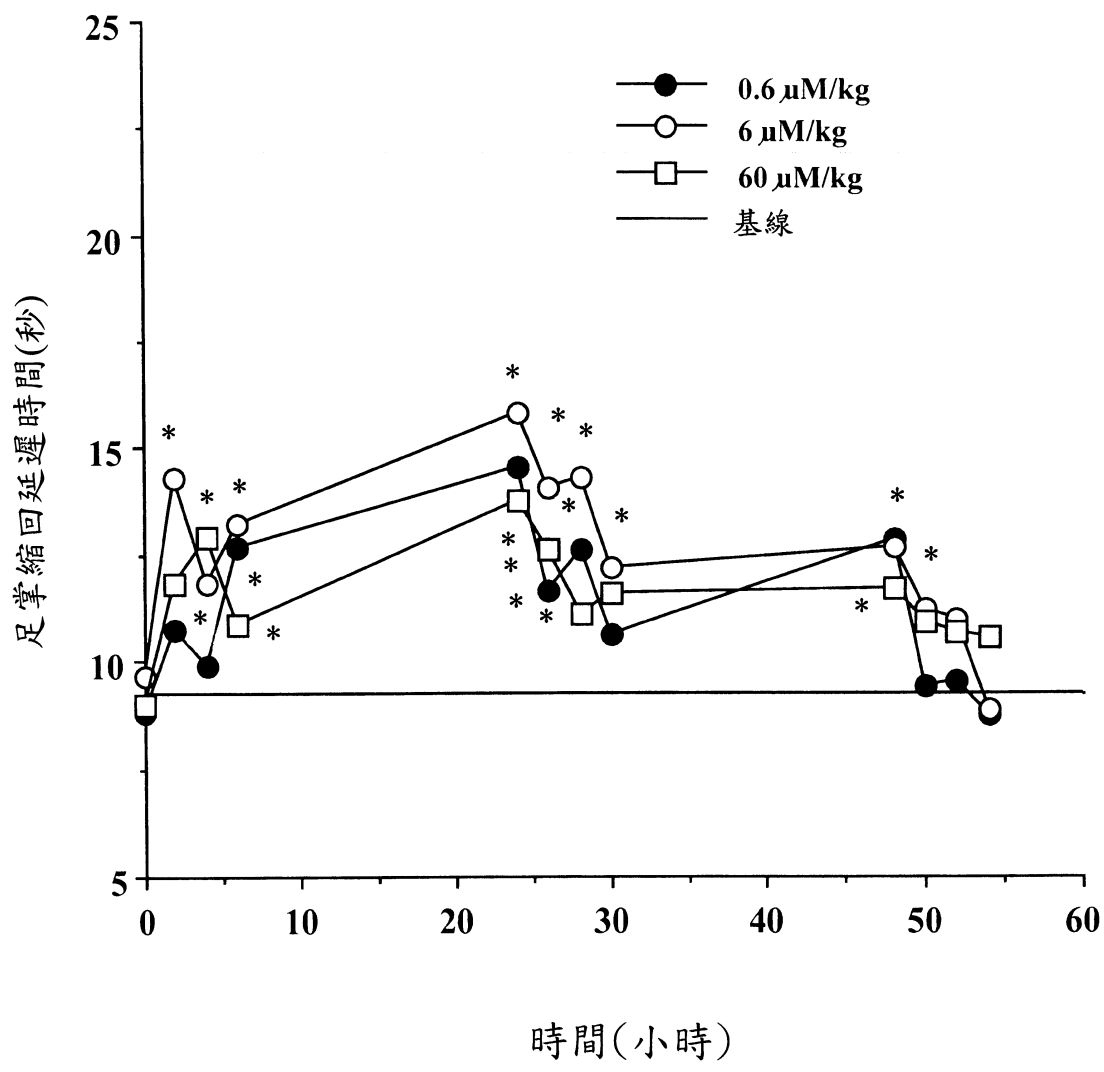


第十二圖



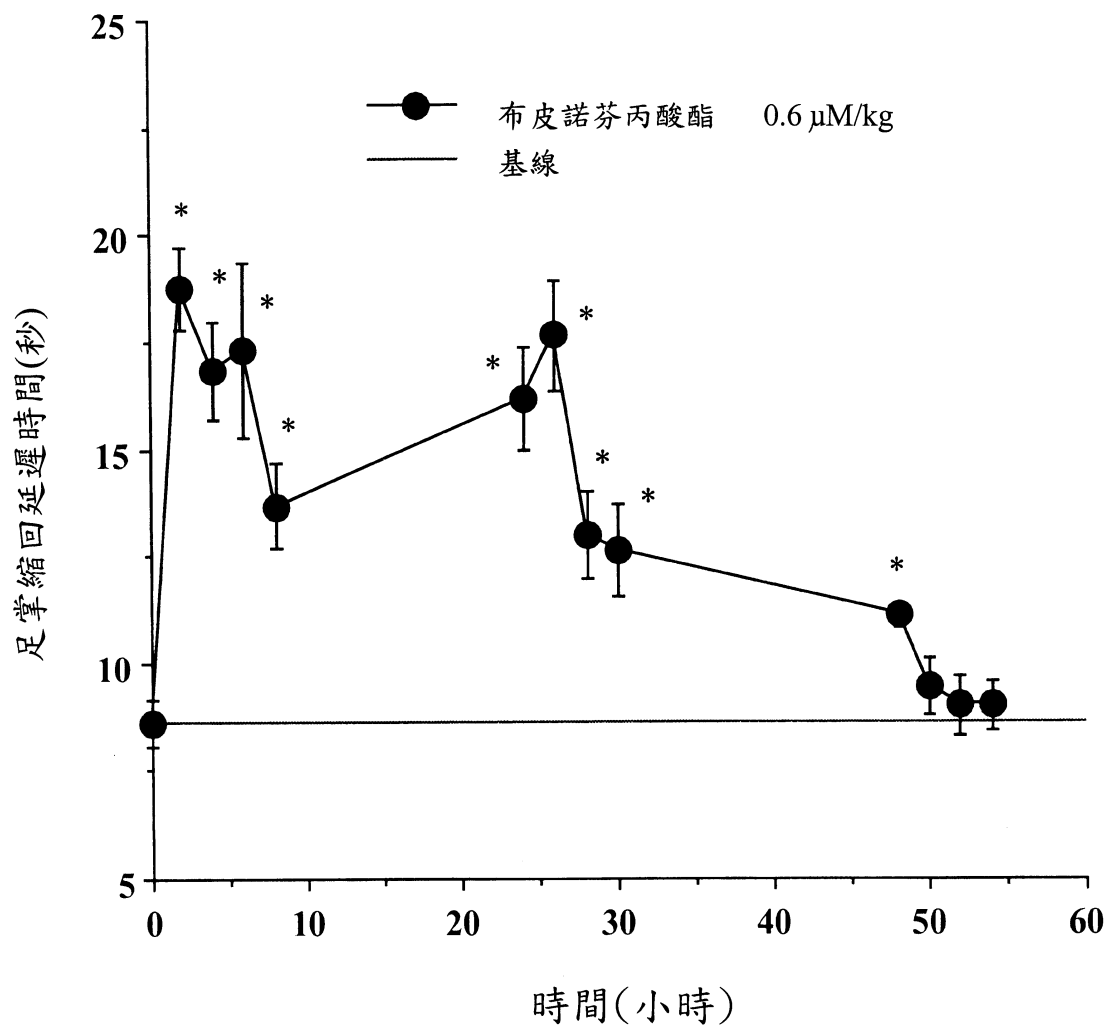
第 20-A 圖

98. 8. 13
年 月 日
修正
補充



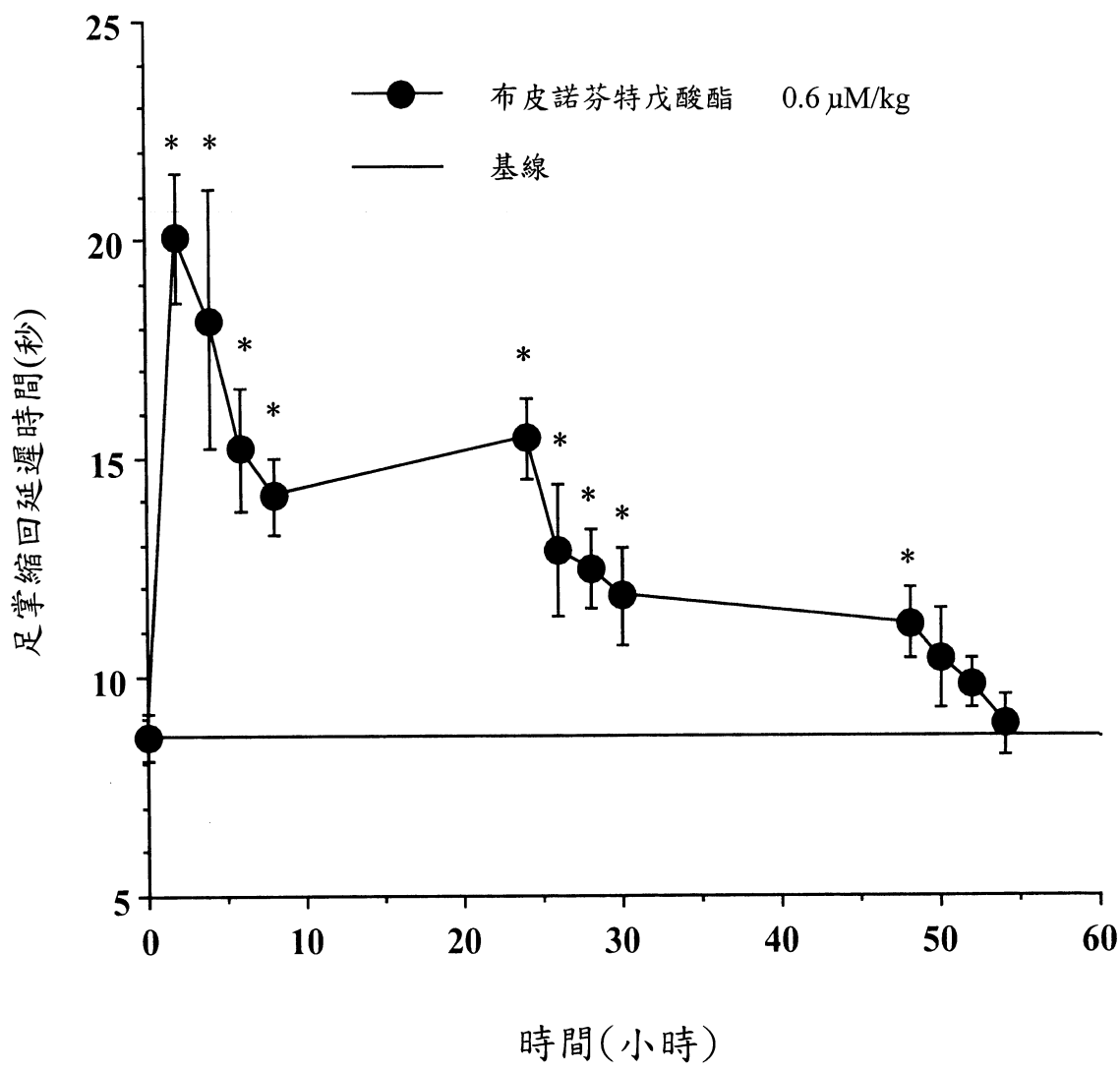
第 20-B 圖

93. 8. 13 修正
年 月 日 補充



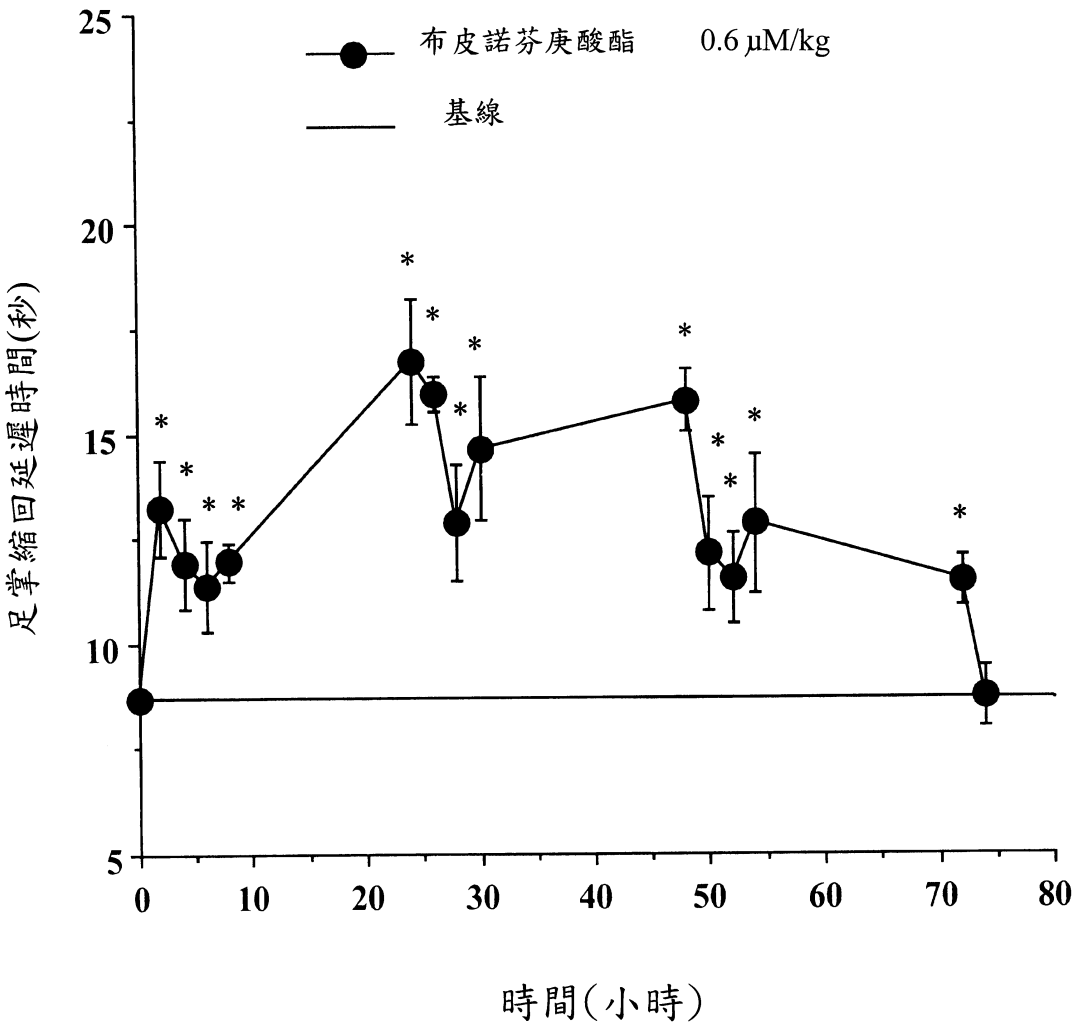
第 21-A 圖

93. 8. 18 修正
年 月 日 補充



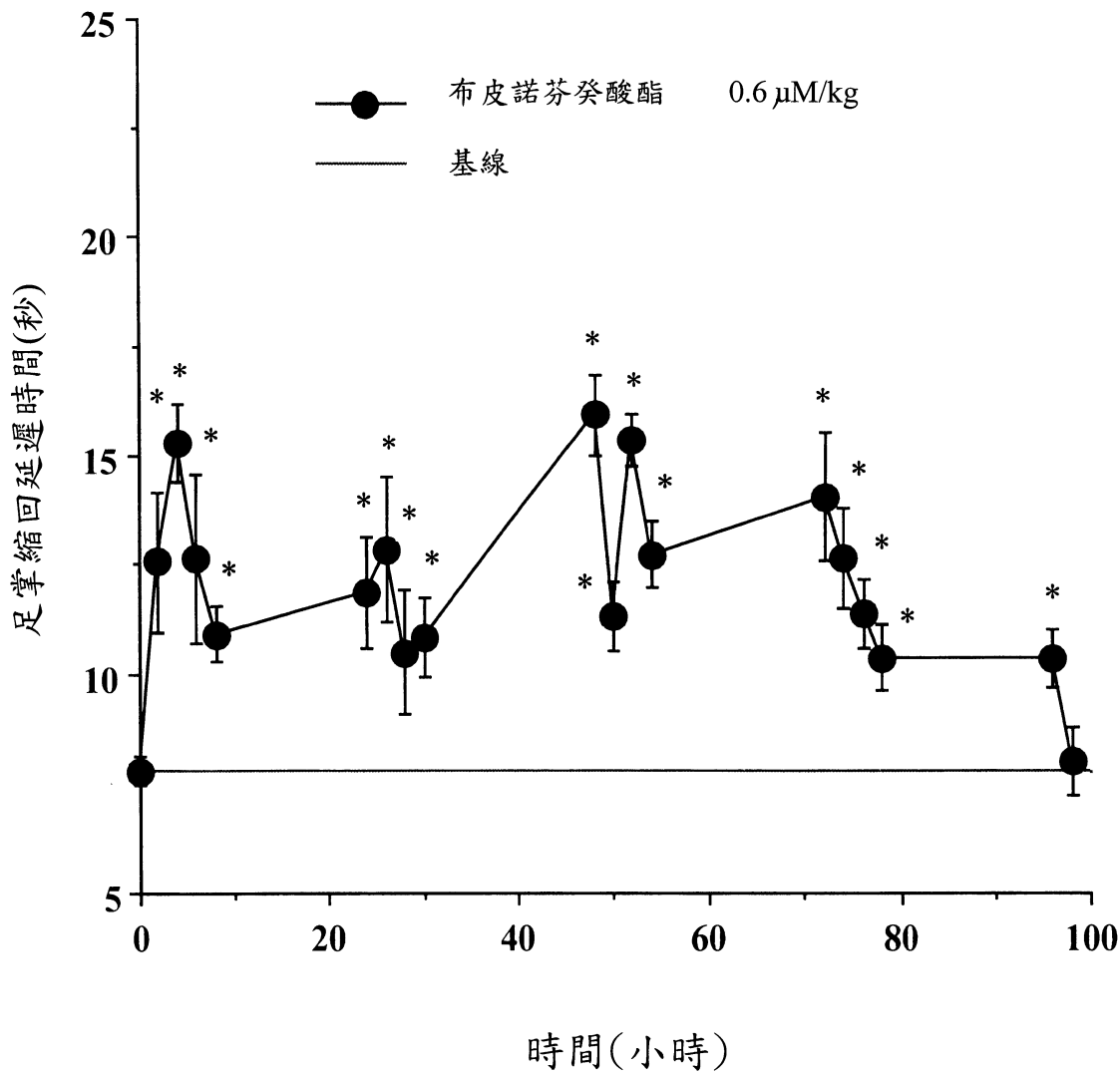
第 21-B 圖

● 月 日 修正
補充



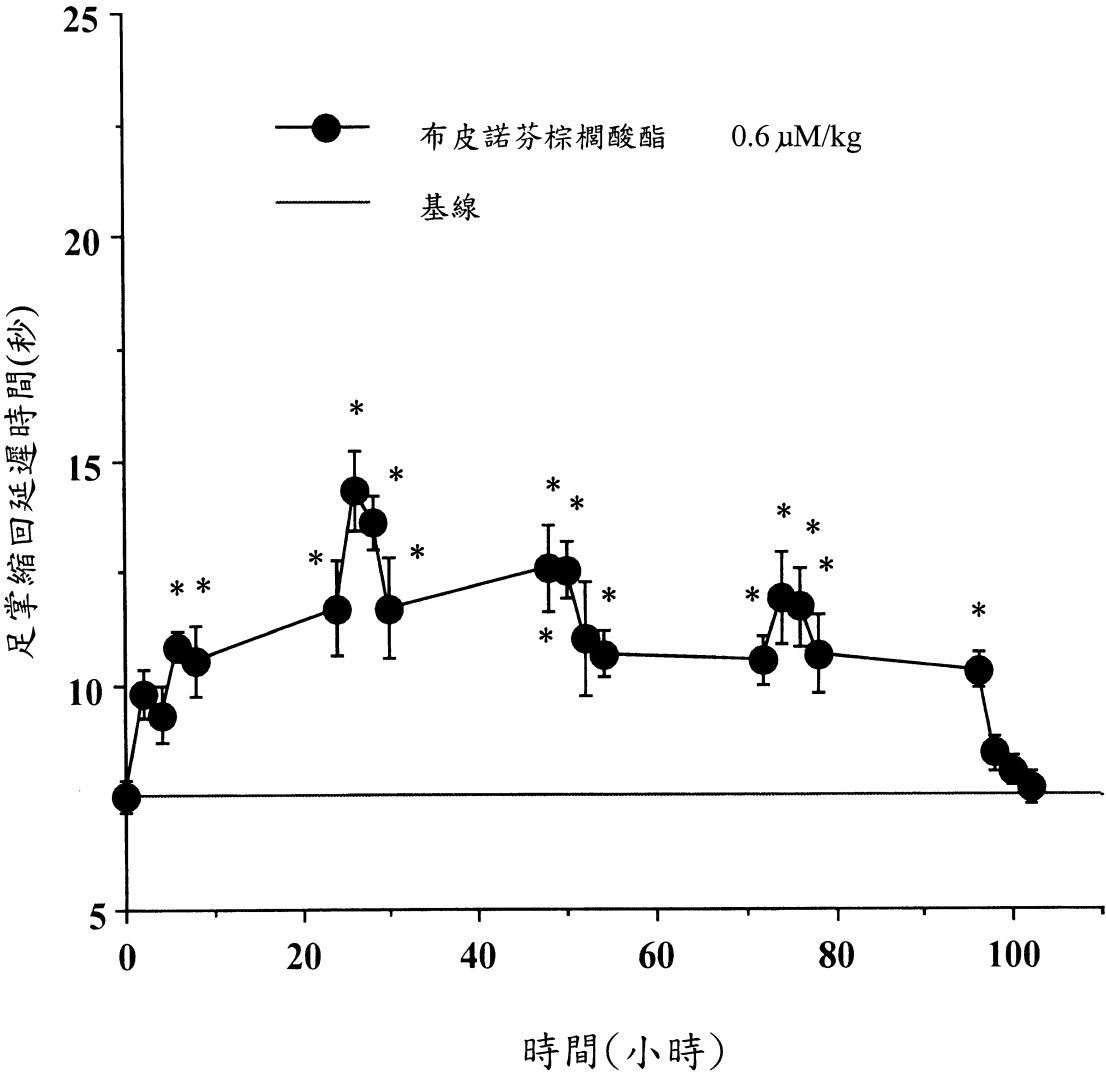
第 21-C 圖

93. 8. 13 修正
年 月 日 補充



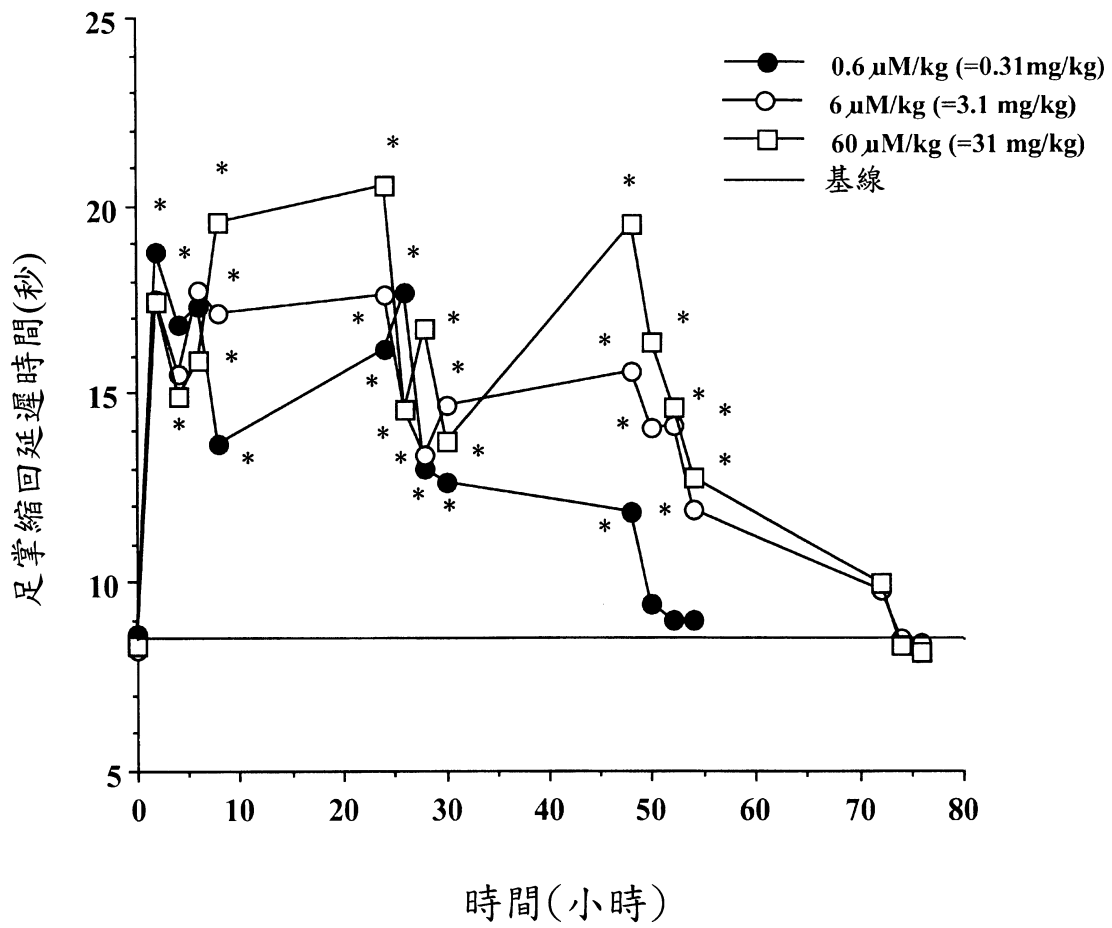
第 21-D 圖

93. 8. 13 修正
年 月 日 補充



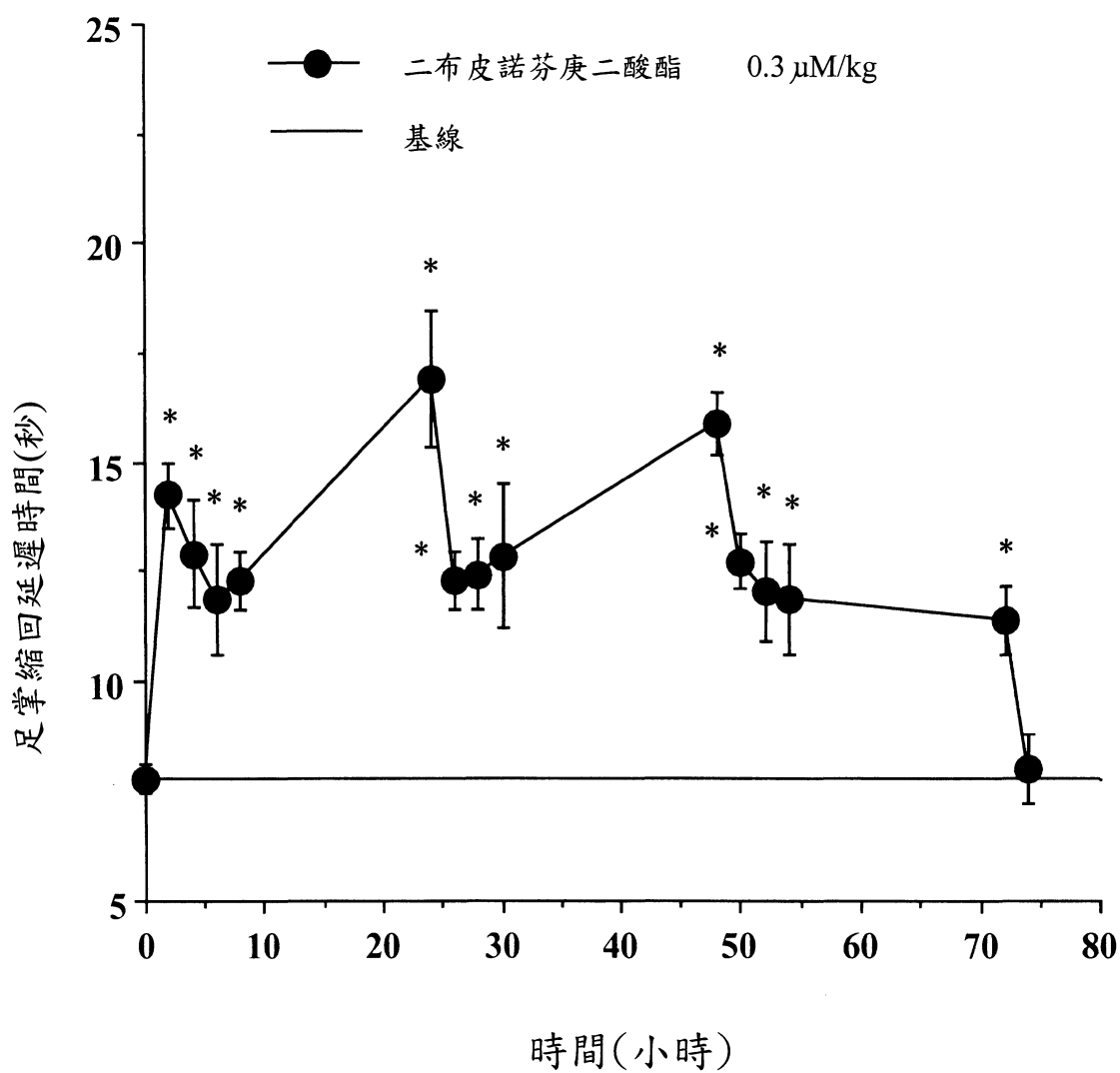
第 21-E 圖

93. 8. 13 修正
年 月 日 補充



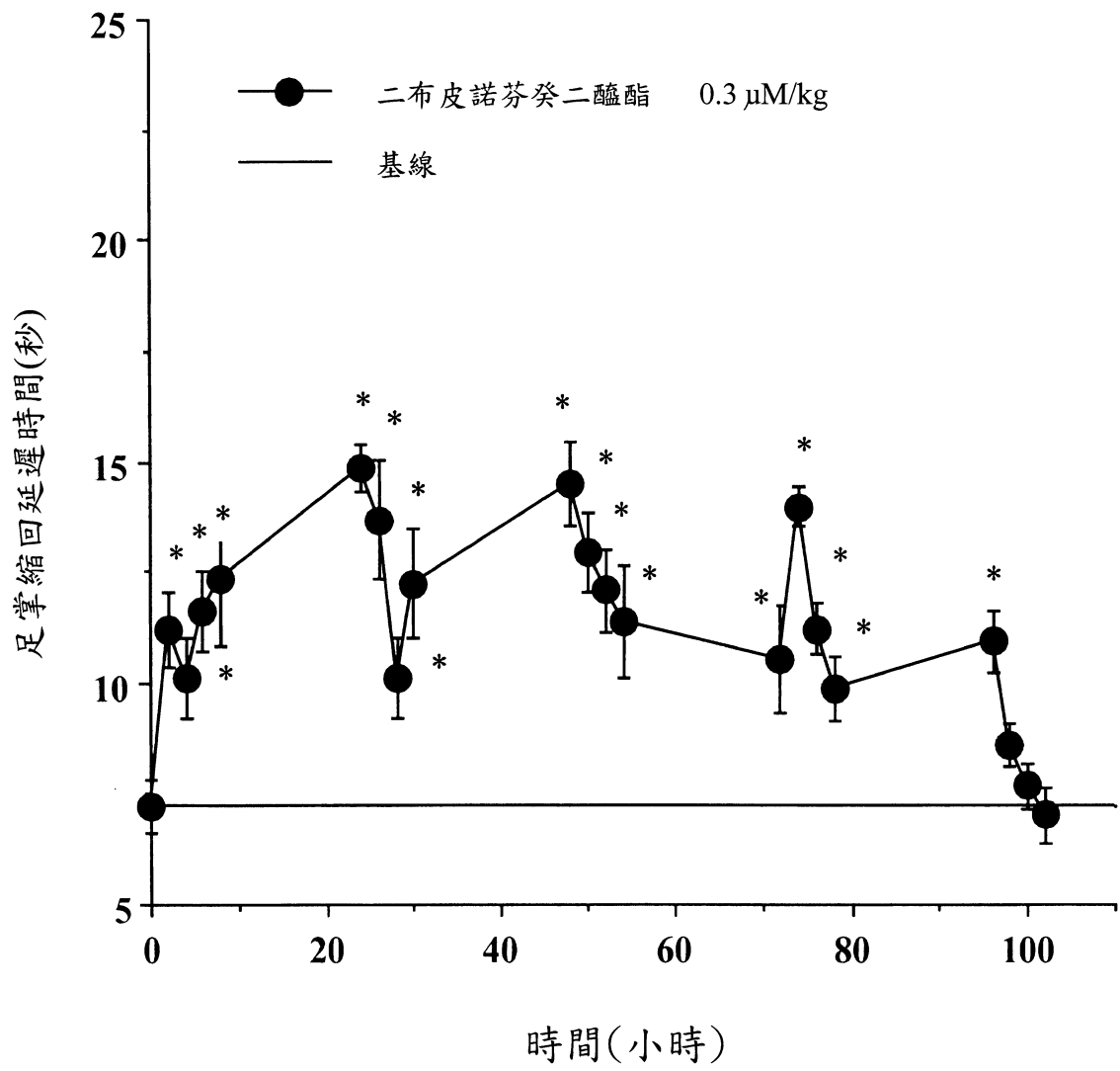
第 22 圖

93. 8. 13 修正
年 月 日 補充



第 23-A 圖

93 年 8 月 13 日 修正
補充



第 23-B 圖