



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111065** (13) **C2**
(51) МПК
A61K 31/55 (2006.01)
C07D 487/22 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 00802	(72) Винахідник(и):	Моріарті Роберт М. (US), Меш Дебора К. (US)
(22) Дата подання заявки:	22.07.2011	(73) Власник(и):	ДЕМЕРКС, ІНК., 4400 Biscayne Blvd., Suite 580, Miami, Florida 33137, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.03.2016	(74) Представник:	Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/367,310, 61/419,766	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 96/03127 A1, 08.02.1996 US 6 211 360 B1, 03.04.2001 CHEZE ET AL., "Determination of ibogaine and noribogaine in biological fluids and hair by LC-MS/MS after Tabernanthe iboga abuse", FORENSIC SCIENCE INTERNATIONAL, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHERS IRELAND LTD, IE, (20071119), vol. 176, no. 1, doi:10.1016/J.FORSCIINT.2007.08.013, ISSN 0379-0738, PAGE 58 - 66, XP022495308 [A] 1-12 abstract SOLINAS A. ET AL., "Solid-supported reagents and catch-and-release techniques in organic synthesis", SYNTHESIS 20070816 DE LNKD- DOI:10.1055/S-2007-983806, (20070816), no. 16, ISSN 0039-7881, PAGE 2409 - 2453, XP002659367 [A] 1-12 abstract
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	23.07.2010, 03.12.2010		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	27.05.2013, Бюл.№ 10		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.03.2016, Бюл.№ 6		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2011/045081, 22.07.2011		

(54) КОМПОЗИЦІЇ НОРИБОГАЇНУ**(57) Реферат:**

Запропоновані композиції норибогаїну, що мають дуже високий рівень 2(R)-, 4(S)-, 5(S)-, 6(S)- і 18(R)-енантіомера і не більше ніж 0,5 мас. % ібогаїну відносно загальної кількості норибогаїну.

UA 111065 C2

Посилання на споріднені заявки

[0001] Ця заявка заявляє пріоритет згідно з попередньою заявкою на патент США 61/367,310, поданою 23 липня 2010, і попередньою заявкою на патент США 61/419,766, поданою 3 грудня 2010, зміст яких повністю включено в цю заявку шляхом посилання.

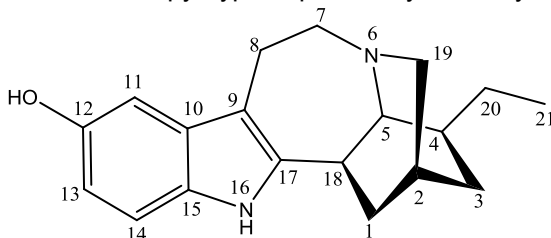
5 Галузь техніки

[0002] Цей винахід відноситься до композицій норибогаїну. В одному варіанті реалізації композиції норибогаїну містять щонайменше 95 % норибогаїну у формі 2(R), 4(S), 5(S), 6(S) і 18(R) енантіомера і зазначені композиції містять не більше 0,5 вагових % (або 0,5 мас. %) ібогаїну відносно загальної кількості норибогаїну. В іншому варіанті реалізації зазначені композиції включають не більше 0,3 мас. % ібогаїну відносно загальної кількості норибогаїну. В іншому варіанті реалізації зазначені композиції включають не більше 0,1 мас. % ібогаїну відносно загальної кількості норибогаїну.

Рівень Техніки

[0003]

15 Норибогаїн добре відомий як представник групи ібогаїнових алкалоїдів та іноді його називають 12-гідроксиібогаїном. У патенті США No. 2,813,873 заявлений норибогаїн за назвою "12-О-деметилібогаїн", причому дана невірна структурна формула ібогаїну. Структура ібогаїну зараз визначена і виявилось, що вона поєднує ознаки триптаміну, тетрагідроксихаваїну та індолазепінів. Структура норибогаїну може бути відображена наступною формулою:

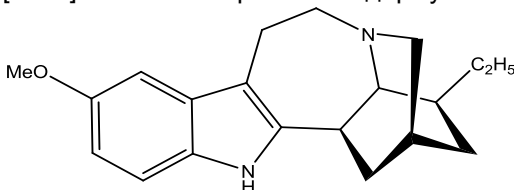


20 де конфігурація при 2, 4, 5, 6 і 18 атомі являють собою 2(R), 4(S), 5(S), 6(S) і 18(R).

[0004] Норибогаїн та його фармацевтично прийнятні солі недавно привернув велику увагу як алкалоїд, що не викликає звикання, який може бути використаний для лікування лікарської залежності (патент США No. 6,348,456) і як сильний анальгетик (патент США No. 7,220,737).

25 Обидва ці патенти включені в цю заявку шляхом посилання.

[0005] Зазвичай норибогаїн одержують О-Деметилуванням природного ібогаїну



30 який виділяють з Tabernanthis - чагарнику, що виростає в Західній Африці. Деметилування може бути проведене звичайним способом по реакції з трибромідом бору в хлористому метилі при кімнатній температурі після звичайного очищення.

[0006] Ібогаїн проявляє галюциногенні властивості і є речовиною, контрольованою у США за списком 1. Відповідно, способи одержання норибогаїну з ібогаїну вимагають високого рівня акуратності для того щоб виключити забруднення навіть малими кількостями ібогаїну. Однак, дотепер не повідомлялося про отриманий таким способом норибогаїн без домішки ібогаїну (наприклад, що містить не більше 0,5 мас. % ібогаїну відносно кількості норибогаїну). Найкращий результат дається в патенті США No. 6,348,456, у якому заявлений практично чистий норибогаїн, але не описані які-небудь способи його очищення, не говорячи вже про те, що мається на увазі під "практично чистим", і не наведений рівень ібогаїну, що залишається в композиції. Синтез норибогаїну з ібогаїну описаний у патенті США No. 2,813,873. Однак, '873 патент також не містить інформації щодо чистоти норибогаїну, отриманого в цьому способі синтезу.

[0007] Відповідно, зберігається потреба в одержанні норибогаїну, який збагачений енантіомером (що містить більше 95 % енантіомеру 2(R), 4(S), 5(S), 6(S) і 18(R)) і практично не містить ібогаїну (наприклад, не більше 0,5 мас. % ібогаїну відносно кількості норибогаїну).

45 Короткий опис винаходу

[0008] Цей винахід описує енантіомерно збагачені композиції норибогаїну, що практично не містять ібогаїн. Такі композиції дозволяють зробити значний прорив у лікуванні залежності і/або болю, оскільки дані композиції не містять неприйнятних кількостей ібогаїну і є енантіомерно

збагаченими.

[0009] В одному з аспектів, цей винахід відноситься до композиції, що містить норибогаїн, у якій щонайменше 95 % норибогаїну перебуває у формі 2(R), 4(S), 5(S), 6(S) і 18(R) енантіомеру і яка містить не більше 0,5 мас. % ібогаїну відносно кількості норибогаїну.

[0010] В іншому аспекті цей винахід відноситься до композиції, що містить норибогаїн, у якій щонайменше 95 % норибогаїну перебуває у формі 2(R), 4(S), 5(S), 6(S) і 18(R) енантіомеру і яка містить не більше 0,3 мас. % ібогаїну відносно загальної кількості норибогаїну.

[0011] У деяких варіантах реалізації кількість ібогаїну, що міститься в композиціях норибогаїну, становить не більше 0,1 мас. % ібогаїну відносно загальної кількості норибогаїну.

[0012] У деяких варіантах реалізації щонайменше 98 %, краще, щонайменше 99 %, і ще краще щонайменше 99,5 % норибогаїну перебуває у формі 2(R), 4(S), 5(S), 6(S) і 18(R) енантіомеру.

[0013] У деяких варіантах норибогаїн зв'язаний з твердим носієм, можливо за допомогою зв'язувальної групи, що розщеплюється. Твердим носієм може бути смола або гранули.

Докладний опис винаходу

[0014] Цей винахід відноситься до композицій, що містять норибогаїн, і, зокрема, композицій, що містять високочистий норибогаїн у формі 2(R), 4(S), 5(S), 6(S) і 18(R) енантіомеру. Однак, перед більш докладним описом даного винаходу, будуть дані визначення наступним термінам.

[0015] Слід розуміти, що цей винахід не обмежений окремими описаними варіантами, які звичайно ж можуть мінятися. Також слід розуміти, що використана тут термінологія служить тільки для опису окремих варіантів реалізації і не призначена для обмеження, оскільки обсяг цього винаходу обмежений лише прикладеною формулою винаходу.

[0016] Слід зазначити, що використані тут і у формулі винаходу форми однини включають також відповідні множинні форми, якщо тільки з контексту явно не випливає зворотне. Так, наприклад, посилання на "фармацевтично прийнятний наповнювач" включає безліч таких наповнювачів.

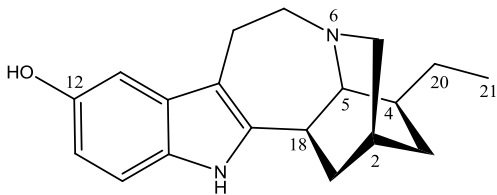
Визначення

[0017] Якщо не вказано інше, усі технічні та наукові терміни, використані в цьому описі, мають те ж значення, що як і звичайно розуміється в цій галузі, до якої відноситься цей винахід. Використані тут терміни мають наступні значення.

[0018] У цьому описі, термін "що містить" або "містить" означає, що композиції та способи включають зазначені компоненти, але не виключає можливість присутності інших компонентів.

"Що складається винятково з" при використанні для визначення композицій і способів буде означати виключення інших компонентів будь-якої важливості з комбінації для поставленої мети. Так, композиція, що складається головним чином з компонентів, як визначено тут не буде виключати інших матеріалів або кроків, які матеріально не впливають на основні та нові характеристики заявленого винаходу. "Що складається з" буде означати виключення більш, ніж слідових компонентів інших інгредієнтів та суттєвих стадій способу. Варіанти, визначені кожним з цих перехідних термінів перебувають в обсязі цього винаходу.

[0019] Термін "норибогаїн", що використовується тут, відноситься до алкалоїду норибогаїну, включаючи всі його енантіомери і також охоплює фармацевтично прийнятні солі кожного з них. Особливий інтерес являє собою енантіомер, що має формулу:



де конфігурація при 2, 4, 5, 6 і 18 атомі являє собою 2(R), 4(S), 5(S), 6(S) і 18(R).

[0020] Термін "твердий носій" відноситься до матеріалу, що має тверду або напівжорстку поверхню, яка містить, або може бути хімічно модифікована таким чином, щоб містити, реакційноздатні функціональні групи, які ковалентно зв'язують норибогаїн з поверхнею носія за допомогою зв'язувальної групи, що розщеплюється. Такі матеріали добре відомі в цій галузі і включають як приклад силікагель, синтетичні силікати, біогенні силікати, пористе скло, гідрогелі, мінерали, що містять силікат, синтетичні полімери, полістирол, поліпропілен, поліакриламід, поліетиленгліколь, поліакриламід і його співполімери, що включають співполімери полістиролу/полі етиленгліколю і т.п. Інші приклади твердих носіїв, що не обмежуються, включають іонообмінні смоли. Такі смоли містять зв'язану позитивно заряджену групу та аніони обміну. Приклади твердих носіїв, що не обмежуються, включають аніонообмінні смоли

AMBERLITE® Типу I, AMBERLITE® Типу II, DOWEX® Типу I, і DOWEX® Типу II.

[0021] Терміни "зв'язувальні групи, що розщеплюються", у значенні, що використовується в цьому описі, відносяться до зв'язувальної групи, яка являє собою хімічну групу або ковалентний зв'язок, який ковалентно приєднується до одному кінцю твердого носія та іншим кінцем до норибогаїну. Щонайменше один з ковалентних зв'язків зв'язувальної групи, що розщеплюється, яка приєднує норибогаїн до твердого носія може бути легко зруйнована специфічними хімічними або ензиматичними реакціями, тим самим забезпечуючи норибогаїн не зв'язаний з твердим носієм. Хімічні або ензиматичні реакції, використані для руйнування ковалентного зв'язку зв'язувальної групи вибирають специфічними до розриву зв'язку, тим самим запобігаючи побічним реакціям, що протікають де-небудь у сполучі. Зв'язувальна група, що розщеплюється, обрана відносно норибогаїну, приєданого до твердого носія, щоб запобігти передчасному відщепленню норибогаїну від твердого носія, а також щоб не перешкодити ніяким процесам, проведеним при синтезі на носії. Прийнятні зв'язувальні групи, що розщеплюються, добре відомі в цій галузі і можуть включати такі групи, як карбонатні, карбаматні, амідні і т.п. У кращому варіанті зв'язувальна група, що розщеплюється, містить не більше 10 атомів. Ще краще, щоб зв'язувальна група, що розщеплюється, містила від 1 до 4 атомів вуглецю і від 2 до 4 гетероатомів, обраних з кисню, азоту, сірки, S(O) і S(O)₂.

[0022] Термін "умови реакції" у значенні, що використовується в цьому описі, відноситься до умов, за яких протікає хімічна реакція. Приклади умов реакції включають, але не обмежуються наступними параметрами: температура реакції, розчинник, pH, тиск, час реакції, мольне відношення реагентів, присутністю основи або кислоти, або каталізатора, і т.п. Умови реакції для відомих реакцій у цілому відомі в цій галузі.

[0023] Термін "відновлювальний агент" у значенні, що використовується в цьому описі, відноситься до реагенту, який може віддавати електрони в окисно-відновній реакції, дозволяючи водню приєднуватися до молекули. Прийнятні відновлювальні агенти включають алюмогідрид літію, боргідрид натрію, ціаноборгідрид натрію і т.п.

[0024] Термін "умови відновлювального амінування" у значенні, що використовується в цьому описі, відноситься до реакції між аміном і карбонільною сполукою з утворенням іміну, який потім відновлюється до аміну з використанням відновлювального агента. Проміжний імін може бути як виділений і очищений перед стадією відновлення, або використаний у стадії відновлення без попереднього виділення або очищення.

[0025] Термін "фармацевтично прийнятна сіль" у значенні, що використовується в цьому описі, відноситься до фармацевтично прийнятних, нетоксичних солей, отриманих з ряду органічних і неорганічних протиіонів, добре відомих у цій галузі і включає, як приклад, у тому випадку, коли молекула містить функціональну кислотну групу, такі протиіони, як натрій, калій, кальцій, магній, амоній, тетраалкіламоній, і т.п., і коли молекула містить основну функціональну групу, такі протиіони, як хлорид, бромід, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат і т.п.

[0026] Термін "захисна група" або "PG(protectinggroup)" у значенні, що використовується в цьому описі, відноситься до добре відомих функціональних груп, які, будучи зв'язаними з функціональною групою, роблять захищену функціональну групу інертною до умов реакції, за яких проходить реакція на іншій частині сполуки і яка в прийнятний момент часу може вступити в реакцію та регенерувати вихідну функціональність в "умовах зняття захисту". Ідентичність захисної групи не принципова і вибирається так, щоб вона була сумісна із залишком молекули. В одному варіанті реалізації захисна група – це "аміно захисна група", яка захищає функціональну аміногрупу ібогаїну або норибогаїну в описаних тут реакціях. Приклади звичайних аміно захисних груп включають, наприклад, бензил, ацетил, оксиацетил, карбонілоксибензил(Cbz), і т.п. В іншому варіанті реалізації, захисна група – це "гідрокси-захисна група", яка захищає функціональну гідроксильну групу норибогаїну. Приклади гідроксильних захисних груп включають, наприклад, бензильну, п-метоксибензильну, п-нітробензильну, алільну, тритильну, диалкілсилілофіри, такі як диметилсиліловий ефір, і триалкілсилілові ефіри, такі, як триметилсиліловий ефір, триетилсиліловий ефір і трет-бутилдиметилсиліловий ефір; ефіри, такі як бензоїл, ацетил, фенілацетил, форміл, моно-, ди-, і тригалоацетил, такі, як хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, і карбонати, такі як метил, етил, 2,2,2-трихлоретил, аліл, бензил і п-нітрофеніл. Додаткові приклади гідрокси захисних груп можуть бути знайдені в стандартних роботах для посилення, таких, як Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis., 2d Ed., 1991, John Wiley & Sons, and McComie Protective Groups in Organic Chemistry, 1975, Plenum Press. Способи введення і зняття захисту описаних фенольних гідроксильних груп сполук можуть бути знайдені в описуваній галузі, зокрема, в Greene and Wuts, посиланнях, що містяться в цьому джерелі.

Одержання Норибогаїну, Практично Вільного від ібогаїну

[0027] Композиції норибогаїну згідно з цим винаходом можуть бути отримані з ібогаїну. Норибогаїн, що містить не більше 0,5 ppm ібогаїну може бути отриманий синтезом на твердому носіїві, як описано нижче. Оскільки ця сполука отримана з природного продукту ібогаїну та реакції, описані нижче не включають які-небудь стереохімічні центри, отриманий у такий спосіб норибогаїн буде містити щонайменше 95 % 2(R), 4(S), 5(S), 6(S) і 18(R) енантіомеру і ймовірно 100 % цього енантіомеру.

[0028] У випадку синтезу ібогаїну на твердому носіїві композиції норибогаїну згідно з цим винаходом можуть бути отримані з легкодоступних вихідних речовин, використовуючи загальні способи і процедури. Передбачається, що там, де наведені типові або кращі умови процесу (наприклад, температури реакції, часи, мольні відношення реагентів, розчинники, тиски і т.д.), інші умови процесу можуть бути також використані, якщо не вказано інше. Оптимальні умови реакції можуть варіювати залежно від конкретних реагентів або використаних розчинників, але такі умови можуть бути визначені фахівцем шляхом рутинної оптимізації.

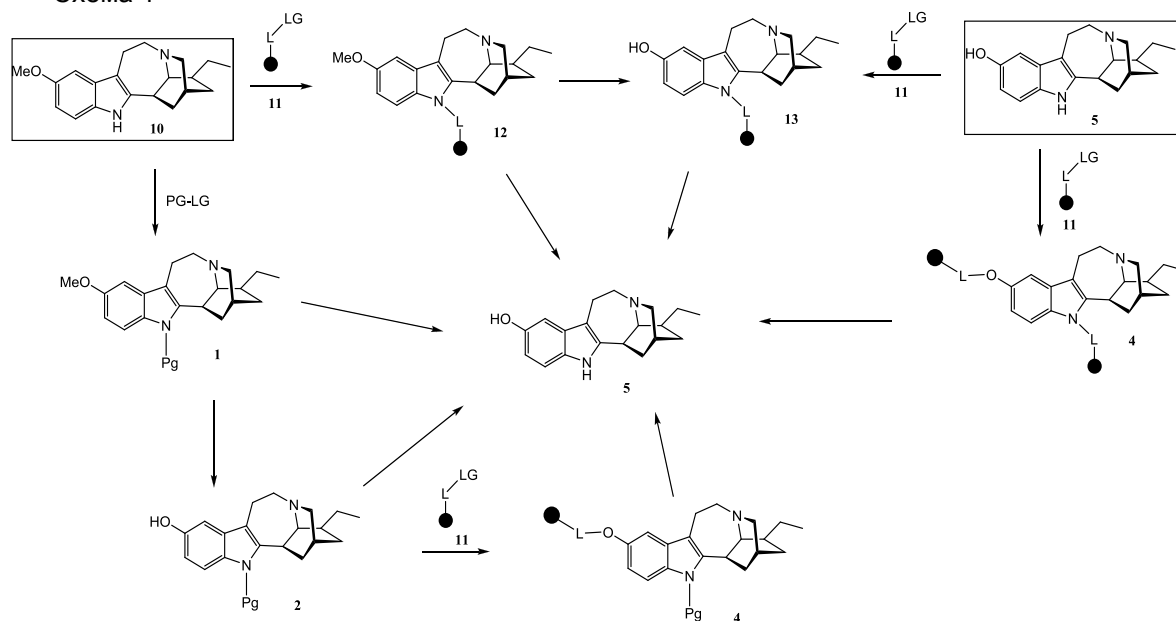
[0029] Додатково, як буде очевидним фахівцеві, захисні групи, що звичайно використовуються, можуть бути необхідні для запобігання певних функціональних груп від поточних небажаних реакцій. Прийнятні захисні групи для різних функціональних груп так як і прийнятні умови для постановки і зняття захисту на окремих функціональних групах добре відомі в цій галузі техніки.

Наприклад, ряд захисних груп описаний в T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley, N.Y., 2007 і посиланнях, що містяться в цьому джерелі.

[0030] Передбачається, що норибогаїн може бути отриманий і/або очищений з ібогаїну з використанням твердого носія, як показано на наступних Схемах, де PG являють собою аміно захисну групу, LG являє собою групу, що йде (наприклад, галоген або мезилат, тозилат, або подібну групу), L являє собою зв'язувальну групу, що розщеплюється (наприклад, карбонільну сполуку, таку як карбонат або карбамат) і заштрихований кружок являє собою твердий носій.

[0031] У наступних схемах О-деметилування арилметоксигрупи з одержанням відповідного фенолу може бути здійснене з використанням прийнятного способу відомого з рівня техніки. Прийнятні реагенти включають кислоту Льюїса (наприклад, BBr_3 , $AlCl_3$), нуклеофіл (наприклад, RS^- , N_3^- , SCN^-), $NaCN$ при високих значеннях pH (наприклад, pH 12), і т.п. У деяких варіантах реалізації О-деметилування повинно бути виконано без впливу на зв'язок з твердим носієм або зміни стереохімії стереохімічних центрів молекули. Прийнятні реагенти можуть бути легко встановлені фахівцем і можуть бути знайдені, наприклад у монографії T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley, N.Y., 2007 (див., наприклад, таблиці реакційноздатності на стор. 1006-1008 і 1022-1032) і посиланнях, що містяться у цьому джерелі.

Схема 1

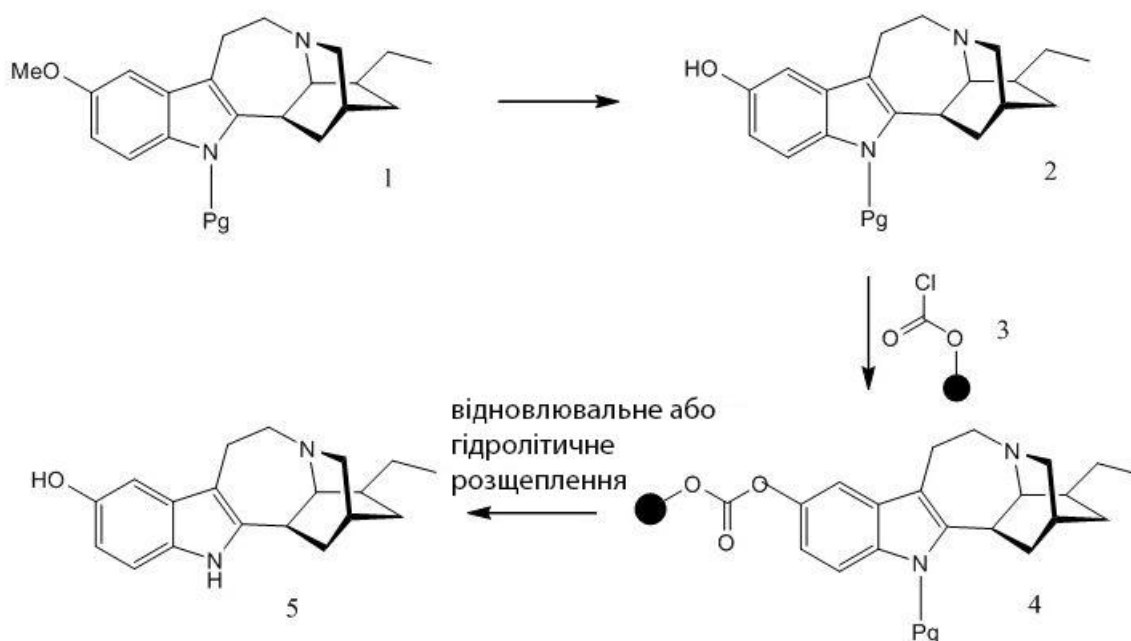


[0032] Норибогаїн 5 може бути отриманий і очищений від ібогаїну 10 кожним зі способів, показаних на Схемі 1. Норибогаїн, сполука 5, фактично відрізняється від ібогаїну тим, що метокси група ібогаїну перетворюється в гідроксильну групу норибогаїну. В одному варіанті реалізації аміногрупа індолу може бути захищена, використовуючи аміно захисну групу з

одержанням сполуки 1, за чим слідує або одночасне О-деметилювання і видалення захисної групи з використанням наприклад, L-SELECTRIDE®, або послідовне О-деметилювання і видалення захисної групи, з одержанням норибogaїну 5. Додатково, в одному варіанті реалізації норибogaїн може бути прямо отриманий і очищений після О-деметилювання ібогаїну за допомогою відомих способів і потім очищений приєднанням норибogaїну до твердого носія (сполука 12 або 13), промиванням осадів, відщепленням зв'язувальної групи L і заповненням норибogaїну 5. У вищеописаному синтезі один або більше показаних вище інтермедіатів норибogaїну можуть бути очищені за допомогою стандартної техніки очищення, відомої в цій галузі (наприклад, колонковою хроматографією, ВЕРХ і т.п.). Сполуки формули 11 комерційно доступні або можуть бути синтезовані в одну або дві стадії з комерційно доступних вихідних матеріалів (див., наприклад, комерційно доступні смоли від Sigma-Aldrich®).

[0033] В іншому варіанті, норибogaїн може бути отриманий і очищений від ібогаїну способом, що відповідає Схемі 2 нижче

Схема 2



де Pg – це водень або аміно захисна група і заштрихований кружок являє собою твердий носій.

[0034] Зокрема, на схемі 2 амінозахищений ібогаїн, сполука 1, приводять у взаємодію з трибромідом бору або іншим звичайним деметилуючим агентом, наприклад, хлористим метилом в умовах, добре відомих у цій галузі, даючи амінозахищений норибogaїн, сполука 2.

[0035] На схемі 2 приєднання амінозахищеного норибogaїну, сполуки 2, до твердого носія досягається використанням хлорформіата/твердого носія, сполуки 3, у звичайних умовах, даючи сполуку 4, у якій карбонатна група показана тільки з метою ілюстрації як зв'язувальна група, що розщеплюється. Інші зв'язувальні групи, що розщеплюються, можуть бути використані на схемі 2. Оскільки амінозахищений ібогаїн не містить функціональної групи, що реагує зі сполукою 3, тільки амінозахищений норибogaїн, сполука 2, буде вступати в реакцію з твердим носієм і давати сполуку 4. Повторне промивання сполуки 4 буде видаляти частину амінозахищеного ібогаїну, забруднюючи зразок амінозахищеного норибogaїну, використаного в даній реакції. Далі, у будь-який час невелика порція твердого носія може бути вилучена, даючи зразок норибogaїну (після розщеплення і зняття захисної групи). Зразок потім може бути проаналізований на чистоту відносно вмісту ібогаїну, звичайними методами, такими, як газова хроматографія/мас спектроскопія, ЯМР, C¹³-ЯМР і т.д.

[0036] При досягненні бажаного рівня чистоти норибogaїну відносно будь-якого забруднення ібогаїном норибogaїн може бути видобутий з твердого носія розщепленням зв'язувальної групи, що розщеплюється, і наступним зняттям захисту аміногрупи. Як розщеплення, так і зняття захисту добре відомі в цій галузі.

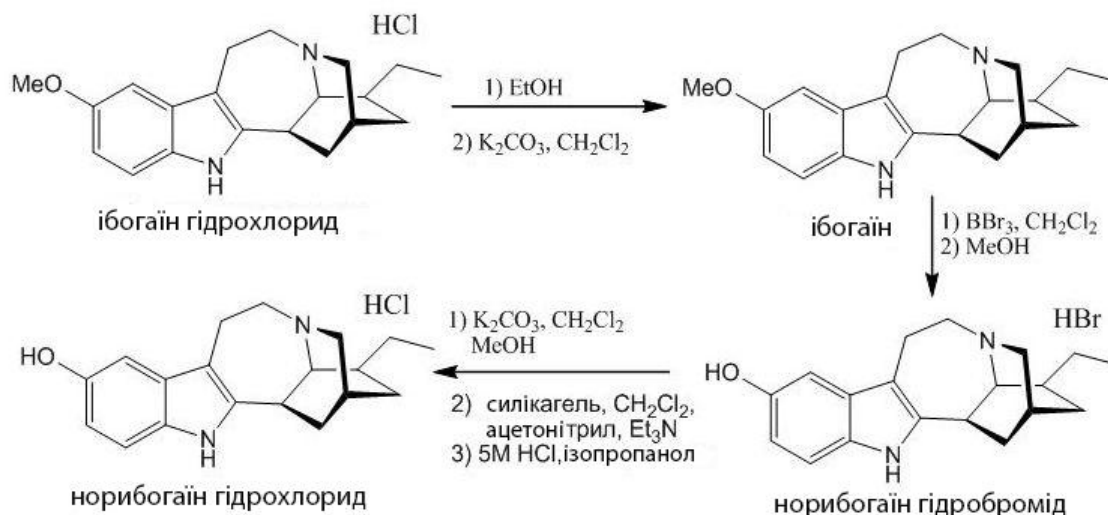
[0037] Як описано, винятково чистий норибogaїн, сполука 5, може бути отриманий повторенням процесу утворення амінозахищеного норибogaїну, сполуки 2, зв'язуючи сполуку 2 з твердим носієм через гідроксильну групу амінозахищеного норибogaїну і вимивання частини забруднюючого ібогаїну з твердого носія. Шляхом повторення даного процесу так часто, як

необхідно і краще не більше 5 разів передбачається, що можуть бути отримані композиції норибогаїну, що мають не більше 0,5 мас. %, не більше 0,3 мас. %, або не більше 0,1 мас. % ібогаїну відносно кількості норибогаїну, представленого в композиції.

[0038] В іншому варіанті твердий носій являє собою аніонообмінну смолу, у якій норибогаїн є іонно- зв'язаним. Така смола дозволяє незарядженому ібогаїну проходити через неї при простій елюації. Приклади аніонообмінних смол, що не обмежуються, включають тверді носії, краще похідні носіїв, що містять групи четвертинних амонієвих солей. Прийнятні триалкілбензиламонієві групи включають триметилбензиламоній, диметил-2-гідроксиетилбензил амоній і т.п. Приклади комерційно доступних аніонообмінних смол, що не обмежуються, включають аніонообмінні смоли AMBERLITE® Типу I, AMBERLITE® Типу II, DOWEX® Типу I, і DOWEX® Типу II. Відновлення норибогаїну шляхом зміни pH добре відоме в цій галузі.

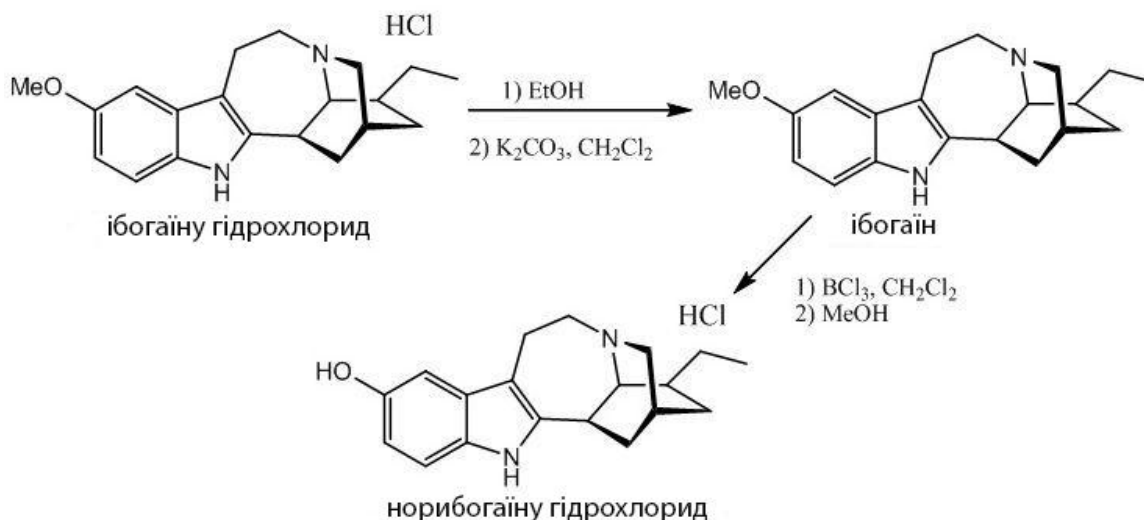
[0039] Альтернативно, норибогаїн гідрохлорид був отриманий з ібогаїну гідрохлориду спочатку перетворенням його у вільну основу ібогаїну дією метанолу і потім основою такою як карбонат калію в розчиннику, такому як хлористий метилен. Ібогаїн потім був перетворений у норибогаїн гідробромід дією триброміду бору або іншого звичайного деметилюючого агента у такому розчиннику, як метиленхлорид, після чого додавали метанол і одержували норибогаїну гідробромід. Норибогаїну гідробромід був потім перетворений у вільну основу дією такої основи, як карбонат калію в такому розчиннику, як метиленхлорид, потім слідувало очищення на силікагелі і перетворення в солянокислу сіль соляною кислотою в такому розчиннику, як ізопропанол, як показано на схемі 3 нижче.

Схема 3



[0040] Інший спосіб деметилювання також передбачається, як показано на схемі 4 нижче

Схема 4



Використання BCl₃ замість BBr₃ для видалення метилового ефіру як передбачається має

ряд переваг. Наприклад, це дає можливість одержати норибогаїну гідрохлорид в одну стадію без необхідності переводити отриманий гідробромід норибогаїну при використанні BBr_3 у солянокислу сіль. Далі передбачається, що використання BBr_3 значно зменшить галогенування ароматичного кільця, яке має місце при використанні BBr_3 .

5 [0041] В одному варіанті кількість ібогаїну в композиції норибогаїну може бути визначена, починаючи з ^{14}C збагаченої метокси групи ібогаїну. Кількість ^{14}C відносно вихідної кількості в кінцевій композиції може бути скорельована з кількістю ібогаїну в композиції норибогаїну, яку потім можна буде використати для підтвердження того, що у використовуваних протоколах синтезу кількість ібогаїну рівна або нижче максимальної кількості ібогаїну, дозволеної в
10 композиції норибогаїну. ^{14}C збагачена метокси група ібогаїну може бути швидко отримана метилюванням 12- гідроксильної групи норибогаїну збагаченим ^{14}C метилюючим агентом. Методики для визначення кількості ^{14}C у композиції добре відомі і рівні, що визначаються, становлять нижче 1 частини на тисячу (ppt).

15 [0042] Фахівцеві буде очевидно, що багато модифікацій наведених зразкових методів, що стосуються як матеріалів, так і методів, можуть бути виконані без відхилення від сутності цього винаходу.

[0043] Наступні синтетичні та біологічні приклади запропоновані для ілюстрації цього винаходу і ні в якому разі не повинні бути витлумачені як такі, що обмежують обсяг цього винаходу. Якщо не вказано інше, значення температури дані в градусах Цельсія.

20 Композиції норибогаїну

[0044] Цей винахід забезпечує композиції норибогаїну, які енантімерно збагачені і у яких практично відсутній ібогаїн.

25 [0045] В одному варіанті реалізації цей винахід забезпечує композицію, що містить норибогаїн, яка відрізняється тим, що щонайменше 95 % норибогаїну перебуває у формі 2(R), 4(S), 5(S), 6(S) і 18(R) енантімеру і зазначена композиція містить не більше 0,5 мас. % ібогаїну відносно до загальної кількості норибогаїну. В іншому варіанті реалізації зазначена композиція містить не більше 0,1 мас. % ібогаїну відносно до загальної кількості норибогаїну.

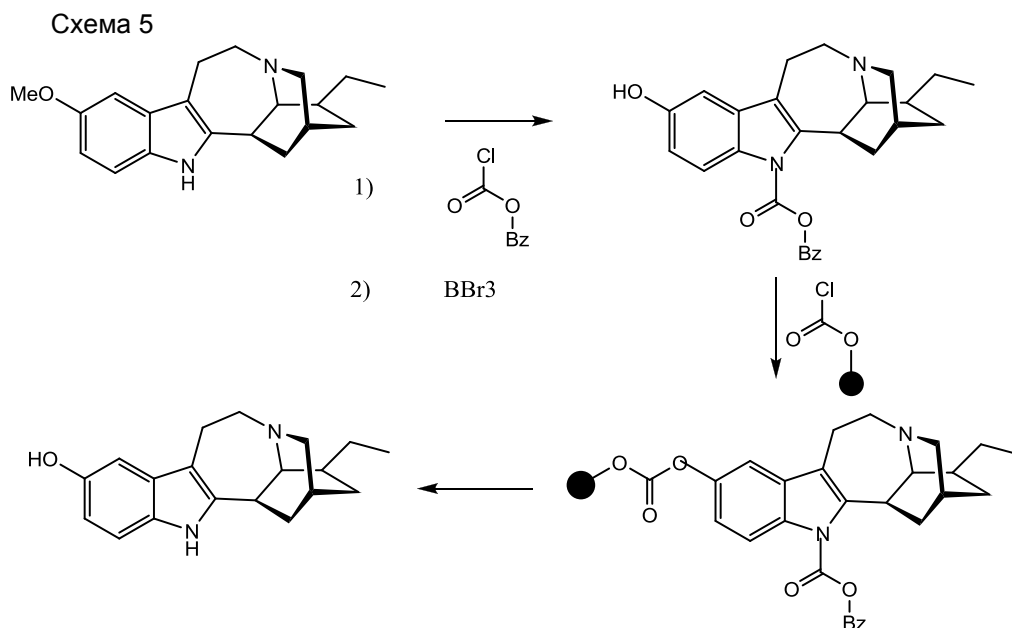
30 [0046] В іншому варіанті реалізації цей винахід забезпечує композицію, що містить норибогаїн, причому щонайменше 98 % ібогаїну перебуває у формі 2(R), 4(S), 5(S), 6(S) і 18(R) енантімеру і зазначена композиція містить не більше 0,5 мас. % ібогаїну відносно загальної кількості норибогаїну. В іншому варіанті реалізації цей винахід забезпечує композицію, що містить норибогаїн, причому щонайменше 98 % норибогаїну перебуває у формі 2(R), 4(S), 5(S), 6(S) і 18(R) енантімеру і зазначена композиція містить не більше 0,3 мас. % ібогаїну відносно загальної кількості норибогаїну. В іншому варіанті реалізації зазначена композиція містить не
35 більше 0,1 мас. % ібогаїну відносно загальної кількості норибогаїну.

Приклади

[0047] У наведених нижче прикладах аббревіатури мають свої загальноприйняті значення.

Приклад 1 – Синтез і очищення норибогаїну з ібогаїну

40 [0048] Приклад 1 ілюструє один спосіб синтезу і очищення норибогаїну з ібогаїну, показаний на Схемі 5 нижче:



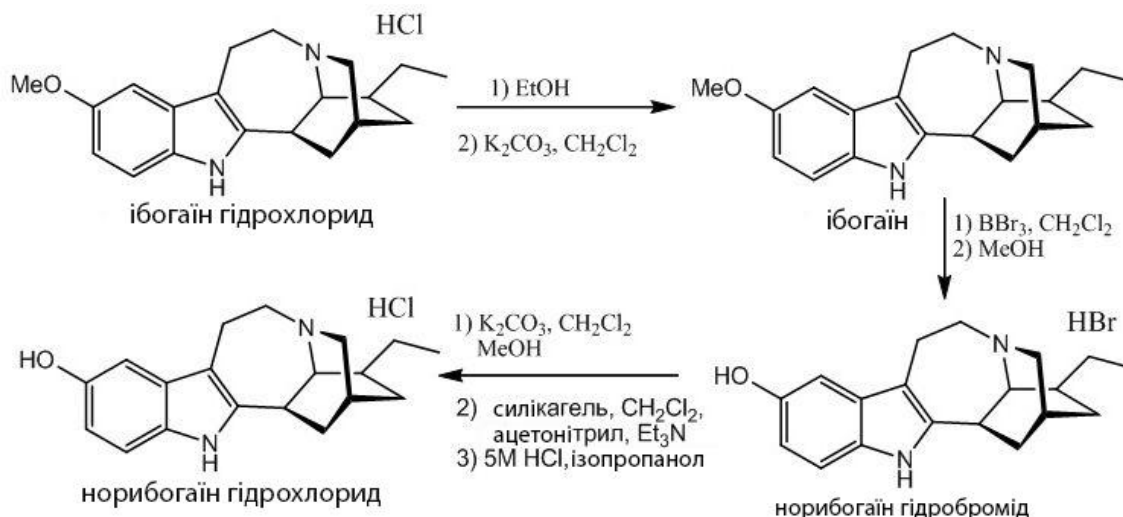
[0049] Зокрема, на схемі 5 ібогаїн приводять у контакт зі стехіометричним надлишком бензилхлорформіату в інертному розчиннику, такому, як хлористий метилен. Реакційна суміш містить щонайменше стехіометричний еквівалент діізопропілетиламіну відносно ібогаїну, який видаляє кислоту, що утворилася при реакції. Реакція підтримується при кімнатній температурі в інертній атмосфері, поки вона в цілому не завершиться, що доводиться, наприклад, тонкошаровою хроматографією. У певний час О-деметилуючий реагент (наприклад, трибромід бору або трихлорид алюмінію), або краще його стехіометричний надлишок додають до реакційної суміші, яку потім витримують у певних умовах (наприклад, при кімнатній температурі), причому метокси група ібогаїну була перетворена у гідроксильну групу норібогаїну.

[0050] Гідроксильна група, отримана вище потім використовується як комплементарна функціональна група для приєднання до твердого носія. Зокрема, надлишок хлорформіату, пов'язаний з твердим носієм з'єднується з N-CBz-норібогаїном у звичайних умовах з утворенням карбонатного зв'язку. Хлорформіат, приєднаний до твердого носія може бути отриманий з полімерного носія, що несе гідроксильні групи (наприклад, гідроксиметил) полістирол або пов'язаний з полімером бензиловий спирт, обоє комерційно доступні в Sigma-Aldrich®) і карбонілдіхлориду. Оскільки CBz-ібогаїн реагує швидко в цих умовах О-деметилування, він залишиться в розчині як фаза реакційної суміші і може бути відмитий з реакційної суміші з використанням звичайної методики, що включає розміщення твердого носія в колонку і пропущення надлишку розчинника через колонку.

[0051] В одному конкретному прикладі 1 кг твердого носія, що містить CBz-норібогаїн завантажували в колонку. Пробка колонки була частково відкрита, так, що підтримувалася швидкість потоку через колонку 0,5 літрів на годину. Хлористий метилен повільно вливався через верх колонки і виходив у її основи. Регенований хлористий метилен видалявся і містив залишковий CBz-ібогаїн. Порція твердого носія потім навантажувалася в посудину для гідрогенування разом з метанолом і каталітичною кількістю паладію на вугіллі. Гідрогенування триває при підвищеному тиску приблизно 5 годин. Потім реакцію зупиняють і метанол регенерують і видаляють, у такий спосіб одержуючи норібогаїн. Додаткове очищення норібогаїну може бути досягнуте, якщо потрібне очищення методом ВЕРХ.

Приклад 2 – Синтез і очищення Норібогаїну Гідрохлориду від ібогаїну Гідрохлориду

Схема 6



Стадія 1. Очищення сирого ібогаїну гідро хлориду і виділення вільної основи з очищеного матеріалу

5 [0052] 10 літровий реактор з ободом був заповнений в атмосфері азоту ібогаїном (428,5 г) і етанолом (4,30 л). Суспензія, що одержується, нагрівалася до 65-75 °С протягом 1 години 20 хвилин і її охолоджували до кімнатної температури при перемішуванні протягом ночі. Була отримана блідо-жовта суспензія. Тверда речовина була відфільтрована і промита хлористим метиленом (DCM, 2 × 0,5 л). Речовина на фільтрі була висушена під азотом до постійної маси

10 (279 г). Тверда речовина зберігалася під азотом і без світла протягом 5 днів. Контроль процесу методом ВЕРХ показав вміст ібогаїну (97,38 %), ібогаміну (2,31 %) та ібогаліну (0,31 %). Фільтрати були сконцентровані у вакуумі до сухого стану і являли собою бліду коричневу тверду речовину (72 г). ВЕРХ контроль показав ібогаїн (59,49 %), ібогамін (17,31 %), ібогалін (20,12 %) і невідомі речовини (в цілому 3,04 %). Очищений ібогаїн гідрохлорид (279 г, 97,38 %) був суспендований в атмосфері азоту в DCM (2,85 л). Додали 25 мас. % водного розчину карбонату калію (470 мл) і фази були енергійно змішані протягом 10 хвилин. Фази були розділені. Водний шар був екстрагований DCM (2 × 720 мл). Водний шар був викинутий. Об'єднані органічні фази були промиті водою (0,73 л), розділені на дві майже рівні порції і сконцентровані у вакуумі при 50 °С до одержання блідої коричневої піни. Ця піна була висушена у вакуумі до постійної маси.

20 ВЕРХ показав ібогаїн (93,15 %), ібогамін (2,28 %), ібогалін (0,31 %) і невідомі речовини (у цілому 4,26 %).

Стадія 2. Перетворення вільної основи ібогаїну в Норибогаїн гідробромід.

25 [0053] Злітрова колба з ободом, обладнана термометром, трубкою з виведенням газу, механічною мішалкою, додатковою посудиною Шотта і зіскоблювачем була заповнена в атмосфері азоту хлористим метиленом (400 мл) і BBr₃ у хлористому метиліні (1 М, 368 мл). Суміш охолоджувалася до 0-5 °С при перемішуванні. Бутель Шотта був заповнений вільною основою ібогаїну (75 г, MLR/629/73-1) і хлористим метиленом (300 мл) до одержання блідо-коричневого розчину. Бутель продувалася азотом, була покрита фольгою і з'єднана з реактором з ободом через лінію додаткового тиску. Розчин додавався повільно в реактор протягом 110 хвилин. При додаванні утворювалася суспензія. Коли додавання було завершено, вміст реактора залишали нагріватися при кімнатній температурі на ніч. Суміш була охолоджена до 0-5 °С і залита метанолом, дозволяючи прогрітися до кімнатної температури і перемішувалася всю ніч. Тверда речовина була відфільтрована, промита DCM і висушена (вихід 81 %).

35 [0054] Передбачається, що реакція вільної основи ібогаїну з BBr₃ дає бромований побічний продукт, утворення якого може бути виключене використанням BCl₃ замість BBr₃, що прямо дає відповідну сіль з HCl.

Стадія 3. Перетворення Норибогаїну гідроброміду в Норибогаїн гідрохлорид

40 [0055] 10 літрова ділільна лійка з ободом, обладнана підведенням азоту, барботером, зовнішньою мішалкою, термометром і краплинною лійкою була заповнена гідробромідом норибогаїну (214,35 г), MeOH (1,95 л) і хлористим метиленом (4,18 л), щоб одержати суспензію. При перемішуванні і в атмосфері азоту додавався розчин K₂CO₃ (234 г, 3,0 екв) у воді (1,65 л) протягом 1 години. Під час додавання внутрішня температура виросла від 18,9 °С до 23,2 °С. Перемішування було продовжено, поки не була отримана двофазна система. Нижня органічна фаза була відділена. Верхній водний шар був екстрагований хлористим метиленом (2 × 1,46 л).

Об'єднані органічні фази були промиті водою (1 × 1,95 л). Органічний шар був розділений на дві частини, кожна частина була сконцентрована у вакуумі до сухого стану, даючи тверду блідо-коричневу речовину (1 × 88,9 г, 1 × 79,3 г). Отримані тверді речовини піддавали хроматографічному очищенню, використовуючи флеш-хроматографію на силікагелі (7,20 кг, 43 мас.екв.) елююючи системою метиленхлорид/ацетонітрил/триетиламін (1:1:0,5); усього 16 фракцій (5 л кожна) були зібрані, з яких фракції 5-16 показали наявність необхідного продукту за даними тонкошарової хроматографії й ВЕРХ. На основі результатів і використання тестової роботи на солеутворення фракції 7-11 були об'єднані та сконцентровані насуху до одержання бежево-кольорової твердої речовини (136 г). Тверда речовина була поміщена в 5 літрову колбу з ободом, обладнану підведенням азоту, барботером мішалкою, що міститься зверху, краплинною лійкою і термометром. Ізопропанол (3,27 л) був доданий і суміш нагрівали при перемішуванні та в атмосфері азоту до 45-55 °С протягом 1 години до одержання прозорого розчину. Ізопропанол/HCl (5 М, 128,6 мл, 1,4 екв) був доданий протягом 1 години. Осадження білуватої твердої речовини спостерігалось і суспензію охолоджували при перемішуванні до кімнатної температури протягом ночі. Суміш була далі охолоджена до 0-5 °С. Через 30 хвилин тверда речовина була відфільтрована, промита дихлорметаном (2 × 0,49 л) і висушена насуху до постійної маси при відсмоктуванні розчинника при продуванні азоту. Тверда речовина була далі висушена у вакуумі при 60 °С протягом 4 днів.

[0056] Вихід вільної основи норибобаїну склав 168,2 г (99 %), вихід вільної основи норибобаїну (очищеного) склав 136 г (81 %) і вихід норибобаїну гідрохлориду склав 150 г (98 %). Загальний вихід (на основі стадій утворення вільної основи, очищення і утворення солі) склав 79 %. Аналітичні результати були наступними. Після передостаннього сушіння одержали норибобаїну гідрохлорид (99,3 %), побічний продукт (0,5 %) та ібогаїн (0,1 %). Через 3 дня сушіння одержали норибобаїну гідрохлорид (99,10 %), побічний продукт (0,33 %), ібогаїн (0,07 %), ібогамін (0,08 %) і невідомі речовини (усього 0,42 %). Інша партія дала норибобаїну гідрохлорид (99,34 %), ібогаїн (0,02 %), ібогамін (<0,01 %) та ібогалін (0,02 %).

[0057] Описаний вище процес показує, що норибобаїн, практично вільний від ібогаїну отриманий відповідно до цього винаходу. Оскільки даний процес дає можливість одержувати норибобаїн, практично вільний від ібогаїну, невелика кількість ібогаїну, приблизно 0,02 мас. % або 200 ppm відносно норибобаїну все-таки спостерігалось в норибобаїні, отриманому в такий спосіб з ібогаїну.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Композиція, що містить норибобаїн, у якій щонайменше 95 % норибобаїну знаходиться у формі 2(R), 4(S), 5(S), 6(S) і 18(R) енантіомера і яка містить не більше 0,5 мас. % ібогаїну відносно кількості норибобаїну.
2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція містить не більше 0,3 мас. % ібогаїну відносно кількості норибобаїну.
3. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція містить не більше 0,1 мас. % ібогаїну відносно кількості норибобаїну.
4. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція містить менше 800 ppm ібогаїну.
5. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що щонайменше 98 % норибобаїну знаходиться у формі 2(R), 4(S), 5(S), 6(S) і 18(R) енантіомера.
6. Композиція, що містить норибобаїн, у якій щонайменше 98 % норибобаїну знаходиться у формі 2(R), 4(S), 5(S), 6(S) і 18(R) енантіомера і яка містить не більше 0,5 мас. % ібогаїну відносно кількості норибобаїну.
7. Композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція містить не більше 0,3 мас. % ібогаїну відносно кількості норибобаїну.
8. Композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція містить не більше 0,1 мас. % ібогаїну відносно кількості норибобаїну.
9. Композиція, що містить норибобаїну гідрохлорид та ізопропанол.
10. Композиція, що містить норибобаїн, хлористоводневу кислоту в концентрації 5М та ізопропанол, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція має температуру від 45 до 55 °С.
11. Композиція, що містить норибобаїн, силікагель, хлористий метилен, ацетонітрил і органічну основу.
12. Композиція, що містить твердий гідрохлорид норибобаїну та ізопропанол.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601