



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **111186**

(13) **C2**

(51) МПК

**C07D 487/18** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2013 10100</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Меш Дебора К. (US), Моріарті Роберт М. (US), Глесс Річард Д. (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>23.01.2012</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ДЕМЕРКС, ІНК., 305 S. Andrews Avenue, Suite 515, Ft. Lauderdale, Florida 33301, United States of America (US)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>11.04.2016</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/436,511, 61/453,884, 61/454,904</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>US 6211360 B1, 03.04.2001 US 04737586 A, 12.04.1988 US 2010-0311722 A1, 09.12.2010 US 2003-0153552 A1, 14.08.2003</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>26.01.2011, 17.03.2011, 21.03.2011</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US, US, US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>25.12.2013, Бюл.№ 24</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>11.04.2016, Бюл.№ 7</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/US2012/022255, 23.01.2012</b>		

**(54) СПОСОБИ ТА КОМПОЗИЦІЇ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ НОРИБОГАЇНУ З ВОАКАНГІНУ**

**(57) Реферат:**

Описуються способи та композиції для одержання та очищення норибогаїну - алкалоїду, що не викликає звикання.

UA 111186 C2

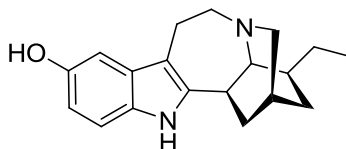


## Галузь винаходу

Даний винахід в цілому стосується способів та композицій для одержання та очищення норибогаїну – алкалоїду, що не викликає звикання.

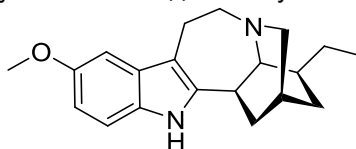
## Рівень техніки

Норибогаїн є добре відомим представником ібогаїнової групи алкалоїдів і іноді називається 12-гідроксиібогаїном. У Патенті США № 2,813,873 заявлено норибогаїн, хоча й під назвою "12-О-деметилюбогаїн", і при цьому представлено неправильну структурну формулу ібогаїну. Структура норибогаїну на даний час є ретельно дослідженою, і було виявлено, що вона поєднує особливості тирптаміну, тетрагідрогаваїну та індолазепінів. Норибогаїн може бути описаний такою формулою:

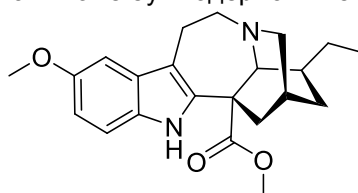


Норибогаїн та його фармацевтично прийнятні солі останнім часом привертають значну увагу як алкалоїди, що не викликають звикання, які можуть застосовуватися для лікування наркотичної залежності (Патент США № 6,348,456) та як сильнодіючі анальгетики (Патент США № 7,220,737).

Норибогаїн традиційно одержують шляхом деметилювання природного ібогаїну:



який виділяють із *Tabernanth iboga*, чагарнику з Західної Африки. Деметилювання здійснюють традиційними способами, наприклад, шляхом реакції з трибромідом бору / метиленхлоридом при кімнатній температурі з наступним традиційним очищенням. В альтернативному варіанті норибогаїн може бути одержаний з природного алкалоїду воакангіну



шляхом декарбоксилювання з наступним деметилюванням, як описано у Патенті США № 2,813,873. Такий процес передбачає ібогаїн як першу проміжну сполуку в цьому двоетапному синтезі.

Ібогаїн викликає звикання й має галюциногенні властивості. Він є речовиною, вживання якої регулюється Списком 1, передбаченим Управлінням США з контролю якості харчових продуктів та медикаментів. Відповідно, способи одержання норибогаїну з ібогаїну вимагають високого рівня гарантії уникнення забруднення неприйнятним рівнем ібогаїну. Як було зазначено вище, одноетапний спосіб одержання норибогаїну з ібогаїну через деметилювання не забезпечує необхідної гарантії належного видалення ібогаїну як потенційного забруднювача. Це так само стосується норибогаїну, одержуваного з воакангіну, як описано вище, оскільки передостанньою сполукою в цьому синтезі є ібогаїн.

Відповідно, досі існує потреба у забезпеченні способу одержання норибогаїну з воакангіну, таким чином, щоб можливість забруднення ібогаїном ефективно й надійно зводилася до мінімуму.

## Короткий опис винаходу

Даний винахід забезпечує способи та композиції для одержання норибогаїну, завдяки яким прогнозовано й ефективно мінімізується або взагалі виключається забруднення ібогаїном. У деяких варіантах втілення даний винахід передбачає застосування твердих основ для здійснення відокремлення норибогаїну від будь-яких можливих забруднювачів, таким чином, щоб будь-яке забруднення ібогаїном значною мірою зменшувалося або взагалі виключалося. У деяких варіантах втілення даний винахід передбачає застосування іонообмінної смоли для здійснення відокремлення норибогаїну від будь-яких можливих забруднювачів, таким чином, щоб будь-яке забруднення ібогаїном значною мірою зменшувалося або взагалі виключалося.

Відповідно, в одному з аспектів даний винахід стосується способу одержання норибогаїну, причому спосіб включає:

а) перетворення воакангіну на 12-гідроксиібогамін-18-карбонову кислоту або солі карбонової кислоти або її естер, де азот індолу є необов'язково захищеним амінозахисною групою;

б) необов'язкове виділення 12-гідроксиібогамін-18-карбонової кислоти або солі карбонової кислоти, її естеру та/або захищеної аміногрупою похідної;

5      с) перетворення продукту з етапу а) або б) на норибогаїн; та

д) виділення норибогаїну.

В інших аспектах даний винахід стосується способу одержання норибогаїну, причому спосіб включає:

а) перетворення воакангіну на 12-метоксиібогамін-18-карбонову кислоту або солі карбонової кислоти або її естер, де азот індолу є необов'язково захищеним амінозахисною групою;

10      б) необов'язкове виділення 12-метоксиібогамін-18-карбонової кислоти або солі карбонової кислоти, її естеру та/або захищеної аміногрупою похідної;

с) перетворення продукту з етапу а) або б) на норибогаїн; та

д) виділення норибогаїну.

15      В інших аспектах даний винахід стосується способу одержання норибогаїну, причому спосіб включає:

а) перетворення воакангіну на 12-гідроксиібогамін-18-карбонову кислоту або сіль карбонової кислоти, де азот індолу є необов'язково захищеним амінозахисною групою;

20      б) перетворення 12-гідроксиібогамін-18-карбонової кислоти або солі карбонової кислоти та/або захищеної аміногрупою похідної на норибогаїн; та

с) виділення норибогаїну.

В інших аспектах даний винахід стосується способу одержання та очищення норибогаїну, причому спосіб включає:

25      а) перетворення воакангіну на метиловий естер 12-гідроксиібогамін-18-карбонової кислоти, де азот індолу є необов'язково захищеним амінозахисною групою;

б) необов'язкове ковалентне приєднання метилового естеру 12-гідроксиібогамін-18-карбонової кислоти або захищеної аміногрупою похідної з твердою основою через гідроксильну групу метилового естеру 12-гідроксиібогамін-18-карбонової кислоти або захищеної аміногрупою похідної таким чином, щоб утворювалася суспензія твердих основ зі зв'язаними з ними метиловим естером 12-гідроксиібогамін-18-карбонової кислоти або захищеною аміногрупою похідною;

с) видалення залишкового воакангіну з зазначеної суспензії;

д) відщеплення та відокремлення метилового естеру 12-гідроксиібогамін-18-карбонової кислоти або захищеної аміногрупою похідної від твердої основи;

35      е) перетворення метилового естеру 12-гідроксиібогамін-18-карбонової кислоти або захищеної аміногрупою похідної на норибогаїн; та

ф) виділення норибогаїну.

В інших аспектах даний винахід стосується способу одержання та очищення норибогаїну, причому спосіб включає:

40      а) ковалентне приєднання воакангіну до твердої основи через азот індолу воакангіну таким чином, щоб утворювалася суспензія твердих основ зі зв'язаним з ними воакангіном;

б) перетворення воакангіну на метиловий естер 12-гідроксиібогамін-18-карбонової кислоти або 12-гідроксиібогамін-18-карбонової кислоти або солі карбонової кислоти за умов, у яких рівень воакангіну, зв'язаного з твердою основою, є меншим за 0,1 мас. %;

45      с) відщеплення та відокремлення метилового естеру 12-гідроксиібогамін-18-карбонової кислоти або 12-гідроксиібогамін-18-карбонової кислоти або солі карбонової кислоти від твердої основи;

д) перетворення метилового естеру 12-гідроксиібогамін-18-карбонової кислоти або 12-гідроксиібогамін-18-карбонової кислоти або солі карбонової кислоти на норибогаїн; та

50      е) очищення норибогаїну.

В інших аспектах даний винахід стосується способу одержання та очищення норибогаїну, причому спосіб включає застосування іонообмінної смоли для виділення та/або очищення метилового естеру 12-гідроксиібогамін-18-карбонової кислоти, 12-гідроксиібогамін-18-карбонової кислоти або солі карбонової кислоти, або норибогаїну або його відповідної солі.

55      В одному з аспектів стосовно композиції цей винахід стосується твердої основи, з якою ковалентно зв'язуються воакангін, метиловий естер 12-гідроксиібогамін-18-карбонової кислоти або 12-гідроксиібогамін-18-карбонової кислоти або солі карбонової кислоти через розщеплюваний лінкер.

Детальний опис винаходу

60      Цей винахід стосується способів та композицій, які включають норибогаїн, зокрема, способів

та композицій, які включають високоочищений норибогаїн. Однак перед детальнішим описом цього винаходу представлено визначення нижчезазначених термінів.

Слід розуміти, що цей винахід не обмежується конкретними описаними варіантами втілення, оскільки вони, звичайно, можуть бути різними. Також слід розуміти, що вжита авторами термінологія застосовується лише для опису конкретних варіантів втілення і не є обмежувальною, оскільки обсяг даного винаходу обмежується лише супровідною формулою винаходу.

Слід зазначити, що вжиті в описі та супровідній формулі винаходу форми однини також включають відповідні форми множини, якщо контекстом чітко не визначено іншого. Таким чином, наприклад, посилання на "фармацевтично прийнятний формоутворювач" може стосуватися й декількох подібних формоутворювачів.

#### 1. Визначення

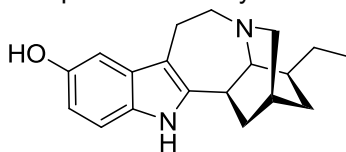
Якщо немає іншого визначення, усі вжиті авторами технічні та наукові терміни мають значення, яке є загальноприйнятим у галузі, до якої належить цей винахід. У контексті даного опису представлені нижче терміни мають такі значення.

У контексті даного опису термін "включаючи" або "включає" означає, що композиції та способи включають наведені елементи, але не виключають інших. Фраза "складається переважно з", вжита для визначення композицій та способів, означає виключення інших елементів будь-якого суттєвого значення для комбінації вказаного призначення. Таким чином, композиція, що складається переважно з визначених авторами елементів не виключає інших матеріалів або етапів, які суттєво впливають на основні та нові характеристики заявленого винаходу. "Складається з" означає виключення більш, ніж слідових елементів інших інгредієнтів та суттєвих етапів способу. Варіанти втілення, які визначаються кожним з цих перехідних термінів, охоплюються обсягом цього винаходу.

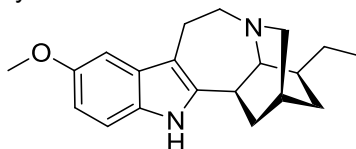
Термін "приблизно", вжитий перед числовим позначенням, наприклад, температури, часу, кількості та концентрації, включаючи діапазон, означає наближення, які можуть коливатись у межах (+) або (-) 10 %, 5 % або 1 %.

Як зазначено вище, винахід стосується композицій, які включають норибогаїн та формоутворювач, для полегшення перенесення крізь гематоенцефалічний бар'єр.

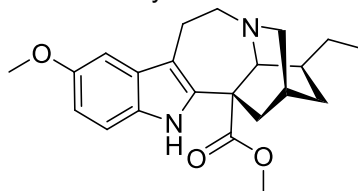
У контексті даного опису термін "норибогаїн" стосується сполуки:



а також її фармацевтично прийнятних солей. Норибогаїн традиційно одержують шляхом деметилювання природного ібогаїну:

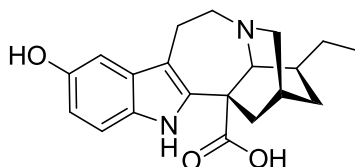


який виділяють із *Tabernanthe iboga*, чагарнику з Західної Африки. Деметилювання здійснюють традиційними способами наприклад, шляхом реакції з трибромід бору / метиленхлорид при кімнатній температурі з наступним традиційним очищенням. Як описується авторами, передбачається, що норибогаїн може бути одержаний по суті без будь-якого можливого забруднення ібогаїном з воакангіну:



Цей винахід не обмежується жодною конкретною хімічною формою норибогаїну, і медикамент може вводитися пацієнтам або у формі вільної основи, або у формі фармацевтично прийнятної адичійної солі.

Термін "12-гідроксиібогамін-18-карбонова кислота" стосується сполук формули:



Термін "сіль карбонової кислоти" стосується солей карбоновокислотної складової 12-гідроксибогамін-18-карбонової кислоти. До типових солей, крім інших, належать солі літію, натрію та калію.

5 Термін "естер" стосується естерів карбоновокислотної складової 12-гідроксибогамін-18-карбонової кислоти, які мають від 1 до 12 атомів вуглецю. До типових естерів, крім інших, належать, метиловий, аліловий, бензиловий та ариловий естери, а також їхні відповідно заміщені похідні.

10 Термін "тверда основа" стосується матеріалу, який має жорстку або напівжорстку поверхню, який містить або може бути дериватизований таким чином, щоб містити реакційноздатну функціональну групу, яка ковалентно зв'язує норибогаїн або ібогаїн з його поверхнею через розщеплюваний лінкер. Такі матеріали є добре відомими спеціалістам у даній галузі, і до них належать, наприклад, кремнезем, синтетичні силікати, біогенні силікати, пористе скло, гідрогелі, силікатовмісні мінерали, синтетичні полімери, полістирол, поліпропілен, поліакриламід, 15 поліетиленгліколь, поліакриламід та їхні співполімери, включаючи співполімери полістиролу / поліетиленгліколю та поліакриламід / поліетиленгліколю, і т. ін.

У контексті даного опису термін "розщеплювані з'єднувальні гілки" стосується з'єднувальних гілок, які являють собою хімічну групу або ковалентний зв'язок, що ковалентно приєднується на 20 одному кінці до твердої основи, а на іншому кінці – до ібогаїну або норибогаїну. Принаймні один із ковалентних зв'язків з'єднувальної гілки, що приєднує ібогаїн або норибогаїн до твердої основи, може бути легко розірваний за допомогою специфічних хімічних або ферментних реакцій, таким чином, забезпечуючи ібогаїн або норибогаїн, вільний від твердої основи. Хімічні або ферментні реакції, які застосовують для розривання ковалентного зв'язку з'єднувальної 25 гілки, вибирають таким чином, щоб вони були специфічними до розривання зв'язку, що запобігає здійсненню непередбачених реакцій в інших місцях сполуки. Розщеплювану з'єднувальну групу вибирають відносно ібогаїну / норибогаїну, утвореного на твердій основі, таким чином, щоб запобігати передчасному відщепленню ібогаїну або норибогаїну від твердої основи, а також не заважати будь-якій з процедур, які застосовують під час синтезу на основі. Прийнятні розщеплювані з'єднувальні гілки є добре відомими спеціалістам у даній галузі, і до 30 них можуть належати такі групи, як карбонатні групи, карбаматні групи, амідні групи і т. ін. В оптимальному варіанті втілення розщеплювана лінкерна гілка містить не більше, ніж 10 атомів. У ще кращому варіанті розщеплюваний лінкер містить від 1 до 4 атомів вуглецю і від 2 до 4 гетероатомів, вибраних з-поміж кисню, азоту, сірки, S(O) та S(O)<sub>2</sub>.

У контексті даного опису термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується 35 фармацевтично прийнятних солей норибогаїну, які походять від різних органічних та неорганічних контріонів, добре відомих спеціалістам у даній галузі, до яких належать, наприклад, натрій, калій, кальцій, магній, амоній, тетраалкіламоній і т. ін.; і якщо молекула містить основну функціональну групу – солі органічних або неорганічних кислот, таких, як гідрохлорид, гідробромід, тарtrat, мезилат, ацетат, малеат, оксалат і т. ін.

40 У контексті даного опису термін "захисна група" або "Pg" стосується загальновідомих функціональних груп, які у разі зв'язування з функціональною групою роблять утворену в результаті захищену функціональну групу інертною щодо умов реакцій, які мають здійснюватися в інших частинах сполуки, і які у відповідний час можуть реагувати для відновлення первісної функціональної групи. Захисна група не обмежується якоюсь конкретною 45 групою, і її вибирають таким чином, щоб вона була сумісною з рештою молекули. В одному варіанті втілення захисна група є "амінозахисною групою", яка захищає функціональну аміногрупу ібогаїну або норибогаїну під час описаних авторами реакцій. Прикладами традиційних амінозахисних груп є, наприклад, бензил, ацетил, оксіацетил, карбоксибензил (Cbz) і т. ін. В іншому варіанті втілення захисна група є "захисною гідроксигрупою", яка захищає 50 гідроксильну функціональну групу норибогаїну. Прикладами гідроксильних захисних груп є, наприклад, тозиліві, бензиліві, р-метоксибензиліві, р-нітробензиліві, алілові, тритиліві, діалкілсилілові етери, такі, як триалкілсилілові етери, такі, як триметилсиліловий етер, триетилсиліловий етер та t-бутилдиметилсиліловий етер; естери, такі, як бензоїл, ацетил, фенілацетил, форміл, моно-, ди- та тригалоацетил, такий, як хлороацетил, дихлороацетил, 55 трихлороацетил, трифтороацетил; та карбонати, такі, як метил, етил, 2,2,2-трихлороетил, аліл,

бензил та р-нітрофеніл, метоксиметил та тозил. Додаткові приклади захисних гідроксигруп містяться у стандартних джерелах, таких, як Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d Ed., 1991, John Wiley & Sons, і McOmie *Protective Groups in Organic Chemistry*, 1975, Plenum Press.

#### 5 Приготування та очищення норибогаїну

Воакангін (метиловий естер 12-метоксиібогамін-18-карбонової кислоти) є алкалоїдом, який міститься переважно у корі коріння дерева *Voacanga africana*, а також в інших рослинах, таких, як *Tabernanthe iboga*, *Tabernaemontana africana*, *Trachelospermum jasminoides* та *Ervatamia unnanensis*. Воакангін раніше застосовували як прекурсор для напівсинтезу ібогаїну (див. Патент США 2,813,873).

Дана заявка передбачає способи одержання норибогаїну з воакангін у без застосування ібогаїну як проміжної сполуки. Такі способи застосовують з багатьох міркувань. По-перше, відомі способи одержання норибогаїну включають деметилування ібогаїну як кінцевий етап. При цьому забезпечення чистого норибогаїну є малоймовірним, і забруднення ібогаїном є небажаним, оскільки він є речовиною, вживання якої регулюється Списком 1, і викликає важкі галюцинації. По-друге, ібогаїн виділяють з коріння *Tabernanthe iboga*, а отже, він є лише напіввідновлюваним джерелом, оскільки для здійснення виділення дерево має бути пошкоджене, тоді, як воакангін виділяють з кори, і, таким чином, він є відновлюваним.

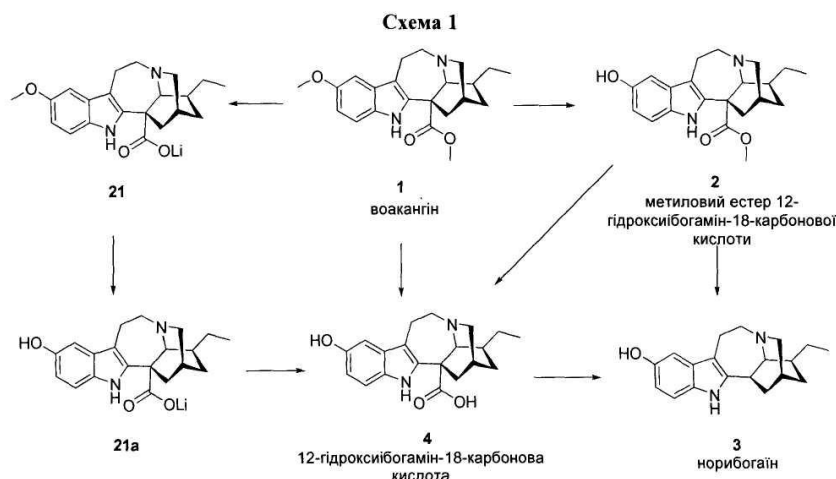
Сполуки згідно з цим винаходом можуть бути одержані з застосуванням описаних нижче загальних способів та процедур. Як стане зрозуміло, якщо вказуються типові або оптимальні умови процесу (тобто, температура реакції, час, мольне співвідношення реагентів, розчинники, тиск і т. ін.), також можуть застосовуватись інші умови процесу, якщо спеціально не вказано іншого. Оптимальні умови реакції можуть бути різними, залежно від конкретних застосованих реагентів або розчинників, але такі умови можуть визначатись спеціалістами у даній галузі через звичні процедури оптимізації.

Крім того, як стане зрозуміло спеціалістам у даній галузі, традиційні захисні групи можуть бути необхідними для запобігання небажаним реакціям певних функціональних груп. Придатні захисні групи для різних функціональних груп, а також прийнятні умови для захисту та зняття захисних груп з конкретних функціональних груп є добре відомими спеціалістам у даній галузі. Наприклад, численні захисні групи описуються у публікації T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley, N.Y., 2007, та наведених у ній джерелах.

Крім того, сполуки згідно з цим винаходом зазвичай містять один або декілька хіральних центрів. Відповідно, у разі потреби такі сполуки можуть бути одержані або виділені як чисті стереоізомери, тобто, як окремі енантіомери або діастереомери, або як збагачені стереоізомерами суміші. Усі подібні стереоізомери (та збагачені суміші) охоплюються обсягом цього винаходу, якщо немає іншого вказування. Чисті стереоізомери (або збагачені суміші) можуть бути одержані з застосуванням, наприклад, оптично активних вихідних матеріалів або стереоселективних реагентів, добре відомих спеціалістам у даній галузі. В альтернативному варіанті рацемічні суміші таких сполук можуть бути відокремлені з застосуванням, наприклад, хіральної колонкової хроматографії, хіральних розщеплювальних агентів і т. ін.

Передбачається, що норибогаїн може бути одержаний і/або очищений від ібогаїну шляхом застосування твердої основи, як показано нижче на Схемах, де PG представляє амінну захисну групу, LG представляє відщеплювану групу (наприклад, галогенову або спиртову), L представляє розщеплювану з'єднувальну групу (наприклад, карбонільну сполуку, таку, як карбонат або карбамат), і заштриховане коло представляє тверду основу. У представлених нижче Схемах О-деметилування арилметоксигрупи для забезпечення відповідного фенолу може здійснюватися з застосуванням будь-якого прийнятного способу, відомого спеціалістам у даній галузі. До прийнятних реагентів належать протоновмісні кислоти, такі, як HBr та HCl, кислота Льюїса (наприклад, BBr<sub>3</sub>, BCl<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub> і т. ін.), нуклеофільні реагенти (наприклад, RS<sup>-</sup>, N<sub>3</sub><sup>-</sup>, LiPPh<sub>2</sub>, SCN<sup>-</sup>), NaCN при низькому рівні pH (наприклад, pH 12), а також L-Селектрид, NaN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, LiN<sup>(i</sup>Pr)<sub>2</sub>, SnO<sub>2</sub>, TMSI, йодоциклогексан у ДМФА зі зворотним холодильником, і т. ін. У деяких варіантах втілення О-деметилування має здійснюватися без перетворення метилового естеру на відповідну карбонову кислоту і/або без впливу на з'єднання з твердою основою. Прийнятні реагенти можуть бути легко визначені спеціалістом у даній галузі і вказуються, наприклад, у публікації T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley, N.Y., 2007 (див., наприклад, таблиці реакційної здатності на стор. 1006-1008 та 1022-1032) та наведених у ній джерелах.

Норибогаїн 3 може бути одержаний і виділений з воакангін у 1 одним зі шляхів, показаних на Схемі 1.



В одному варіанті втілення забезпечується спосіб одержання норібогаїну 3, який включає деметилювання 12-метокси-функціональної групи воакангїну 1 для забезпечення відповідного метилового естеру 12-гідроксиібогамін-18-карбонової кислоти 2 або її солі або естеру. У деяких варіантах втілення азот індолу може бути необов'язково захищений амінозахисною групою, такою, як трет-бутоксикарбоніл або пара-метоксибензил. Деметилювання 12-метокси-функціональної групи для забезпечення відповідного фенолу може здійснюватися з застосуванням будь-якого прийнятного способу, відомого спеціалістам у даній галузі, включаючи, крім інших, протоновмісні кислоти, такі, як HBr та HCl, кислоту Льюїса (наприклад, BBr<sub>3</sub>, BCl<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub> і т. ін.), нуклеофільний реагент (наприклад, LiPPh<sub>2</sub>, RS<sup>-</sup>, N<sub>3</sub><sup>-</sup>, SCN<sup>-</sup>), NaCN при низькому рівні pH (наприклад, pH 12), а також L-Селектрид, NaN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, LiN(Pr)<sub>2</sub>, SnO<sub>2</sub>, TMSI, йодоциклогексан у ДМФА зі зворотним холодильником і т. ін. Здійснювана далі деестерифікація метилового естеру (зазвичай за основних умов) з наступним декарбоксилюванням забезпечує норібогаїн. Ці етапи можуть здійснюватися в одному реакторі або, у разі необхідності, у два окремі етапи для сприяння очищенню.

За певних умов деметилювання може відбуватися гідроліз метилового естеру метилового естеру 12-гідроксиібогамін-18-карбонової кислоти 2, таким чином, утворюючи карбонову кислоту (тобто, 12-гідроксиібогамін-18-карбонову кислоту 4). У разі, якщо метиловий естер 2 гідролізується для утворення сполуки 4, спеціаліст у даній галузі може реестерифікувати сполуку 4 для забезпечення відповідного естеру за традиційних умов. В альтернативному варіанті, якщо метиловий естер утримується, може бути здійснена традиційна процедура трансестерифікації для одержання конкретного естеру. До естерів, крім інших, належать, метиловий, аліловий, бензиловий та ариловий естери, а також їх відповідно заміщені похідні.

Згідно з описаними вище способами, деметилювання 12-метокси-функціональної групи воакангїну 1 має відбуватися без декарбоксилювання. Таким чином, у деяких варіантах втілення може бути застосований кислотний акцептор. Такі кислотні акцептори не повинні втручатись у реакцію деметилювання (наприклад, вони не повинні блокувати кислоту Льюїса і т. ін.). До типових кислотних акцепторів, які можуть застосовуватись у реакції деметилювання, крім інших, належать, бензimidазол, 1,8-біс(диметиламіно)нафталін, 1,8-біс(гексаметилтриамінофосфазеніл)нафталін, інші протонні губки і т. ін.

Реакції декарбоксилювання може сприяти застосування прийнятного реагента за стандартних умов реакції, відомих спеціалістам у даній галузі. Наприклад, декарбоксилювання може здійснюватися з застосуванням протоновмісної кислоти (наприклад, HBr, HCl, і т. ін.) за радикальних умов через естер Бартона з використанням, наприклад, гідриду трибутилолова або трет-бутилмеркаптану, необов'язково у присутності прийнятного агента для уловлювання радикалів, або інших способів, таких, як реакція Хунсдікера з використанням бромиду срібла(I) з карбоною кислотою. Інші прийнятні способи стануть зрозумілими спеціалістові у даній галузі.

У деяких варіантах втілення метиловий естер та 12-метокси-функціональна група воакангїну можуть бути одночасно деметилені для забезпечення 12-гідроксиібогамін-18-карбонової кислоти 4 на одному етапі з наступним декарбоксилюванням 12-гідроксиібогамін-18-карбонової кислоти для забезпечення норібогаїну.

У деяких варіантах втілення літєва сіль воакангїну (21) може бути одержана шляхом



обробки воакангіну (1) з n-бутиллітієм у гексані при 0 °C 1-пропантіолом (див. Kuehne, et al. J. Med. Chem., 2003, 46, 2716-2730). Аніон карбоксилату та літій 21 утворюють міцну пару іонів, і таким чином сполука 21 може бути виділена й очищена. Літійова сіль воакангіну (21) так само може бути деметилowana з застосуванням, наприклад,  $\text{BCl}_3$  або  $\text{BBr}_3$  у DCM для забезпечення

5 сполуки 21a, яка потім може бути піддана декарбоксилюванню за стандартних умов, таких, як, наприклад, каталізоване кислотою декарбоксилювання з застосуванням  $\text{HBr}$  або  $\text{HCl}$ , для забезпечення відповідної солі норибogaїну 3. Обидві сполуки 21 та 21a можуть бути виділені й очищені як окремі сполуки. Норибogaїн може бути виділений як вільна основа або його сіль, така, як гідрохлоридна або гідробромідна сіль. В одному варіанті втілення норибogaїн виділяють як гідрохлорид норибogaїну. В іншому варіанті втілення норибogaїн виділяють як гідробромід норибogaїну. Спеціаліст у даній галузі легко зможе замінити аніон, застосовуючи традиційні

10 способи.

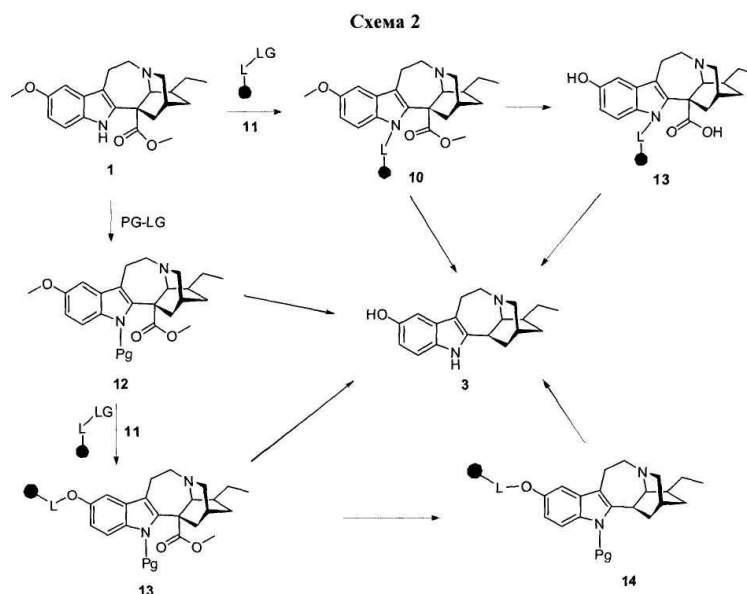
#### Очищення

Норибogaїн 3, а також різні описані авторами проміжні сполуки можуть піддаватися

15 подальшій обробці з застосуванням стандартних способів, відомих спеціалістам у даній галузі, таких, як колонкова хроматографія, кристалізація, твердофазна хімія, іонообмінна хроматографія і т. ін.

Норибogaїн 3, а також проміжні сполуки 2 та 4 (одержані за Схемою 1) можуть бути очищені з застосуванням твердофазної хімії, як показано на Схемі 2.

20



В одному варіанті втілення індоламін воакангіну 1 може бути захищений з застосуванням аміної захисної групи (PG-LG) для забезпечення сполуки 12, після чого здійснюють послідовне

25 деметилювання / декарбоксилювання з наступним видаленням аміної захисної групи або послідовним деметилюванням (проміжні сполуки 12 та 13), з наступними деестерифікацією та декарбоксилюванням та видаленням аміної захисної групи для забезпечення норибogaїну 3. Крім того, в одному варіанті втілення норибogaїн 3 може бути прямо одержаний і очищений після деметилювання / декарбоксилювання воакангіну 1 з застосуванням способів, відомих

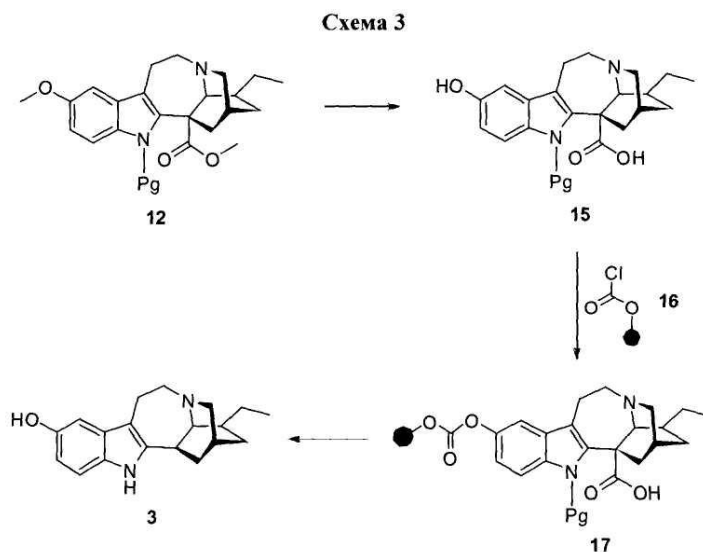
30 спеціалістам у даній галузі, з наступним очищенням шляхом приєднання норибogaїну до твердої основи (сполука 14), вимиванням будь-яких забруднювачів, відщепленням з'єднувальної групи L та видобуванням норибogaїну 5. У зазначеному синтезі одна або кілька зі сполук, до яких належать норибogaїн або вищезазначені проміжні сполуки, можуть бути очищені з застосуванням стандартних способів очищення, відомих спеціалістам у даній галузі (наприклад,

35 колонкової хроматографії, іонообмінної хроматографії, HPLC і т. ін.). Сполуки формули 11 виробляються серійно або можуть бути синтезовані в один або два етапи з вихідних матеріалів промислового виробництва (див., наприклад, смоли промислового виробництва від Sigma-Aldrich®). У сполуках Схеми 2 з'єднувальна група L містить розщеплюваний зв'язок, який не є сприйнятливим до розщеплення у застосовуваних умовах деметилювання (наприклад,  $\text{BBr}_3$ ).

В одному варіанті втілення норибogaїн може бути одержаний і очищений з застосуванням

40 твердофазної хімії, відомої спеціалістам у даній галузі, з N-захисного воакангіну 12 у спосіб, показаний нижче на Схемі 3, де Pg є воднем або амінозахисною групою, і заштриховане коло

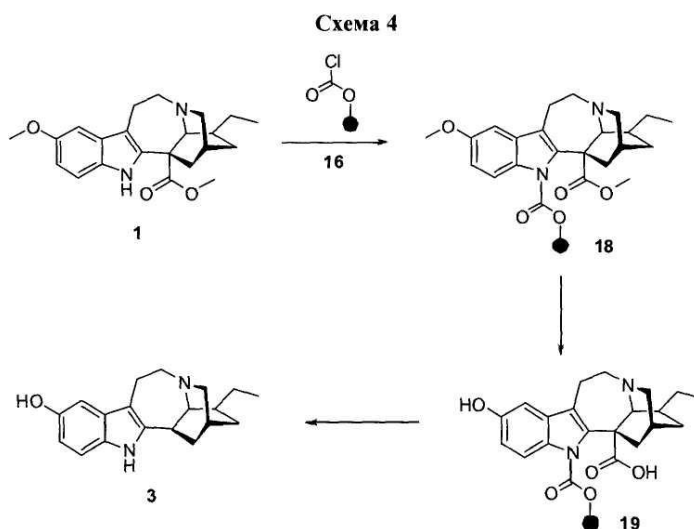
представляє тверду основу.



Зокрема, на Схемі 3 N-захищений воакангін 12 може бути приведений у контакт з трибромідом бору у метиленхлориді з застосуванням умов, добре відомих спеціалістам у даній галузі, для забезпечення сполуки 15. Приєднання N-захищеного воакангіну 12 до твердої основи може здійснюватися шляхом застосування хлороформату / твердої основи, сполуки 16, за традиційних умов для забезпечення сполуки 17, у якій карбонатну групу показано лише з метою пояснення як розщеплювану з'єднувальну групу. Інші розщеплювані лінкери так само можуть застосовуватися згідно зі способами, показаними на Схемі 3. Оскільки сполука 12 не містить функціональної групи, здатної реагувати зі сполукою 3, лише сполука 15 реагує з твердою основою й забезпечує сполуку 17. Повторне вимивання сполуки 17 видаляє будь-яку непрореаговану сполуку 12, усуваючи забруднення зразка захищеного аміногрупою норибogaїну, який застосовують у цій реакції. Крім того, у будь-який час невелика частина твердої основи може бути видалена для забезпечення зразка норибogaїну 3 (після розщеплення твердої основи та зняття N-захисту / декарбосилування). Потім зразок піддають аналізу на ступінь очищення традиційними способами, такими, як GC/LCMS, HPLC, ЯМР і т. ін.

Згідно з вимогами, виключно чистий норибogaїн 3 може бути одержаний шляхом кількарразового застосування процесу зв'язування сполуки 3 з твердою основою через гідроксильну групу захищеного аміногрупою норибogaїну та вимивання будь-якого забруднюючого воакангіну з суспензії. Передбачається, що повторювання цього процесу з необхідною частотою, в оптимальному варіанті – не більше за 5 разів, забезпечує одержання норибogaїну 3, який не містить ібогаїну в кількості, що піддається виявленню (тобто, менше за 100 ppt).

В іншому варіанті втілення норибogaїн може бути одержаний і виділений з воакангіну 1 у спосіб, описаний нижче на Схемі 4.



Як показано на Схемі 4, воакангін 1 може бути зв'язаний традиційними способами з твердою основою, сполукою 16, через розщеплювану лінкерну гілку, яку лише з метою пояснення показано як карбаматний зв'язок в утвореній в результаті сполуці 18. Сполука 18 може бути приведена у контакт з трибромідом бору в метилехлориді з застосуванням умов, добре відомих спеціалістам у даній галузі, для забезпечення сполуки 19. Розщеплення розщеплюваного лінкера у сполуці 19 забезпечує норибогаїн 3.

В одному варіанті втілення норибогаїну 3 може бути очищений традиційними способами, включаючи високоефективну рідинну хроматографію (HPLC), і рівень очищення утвореної в результаті очищеної сполуки підтверджується через GC/LCMS. Крім того, норибогаїн і будь-яка з проміжних сполук (тобто, сполуки 2 або 4) можуть бути піддані подальшому очищенню з застосуванням іонообмінної хроматографії. В принципі, нерухомою фазою є іонообмінна смола, яка несе заряджені функціональні групи, що взаємодіють з протилежно зарядженими групами утримуваної сполуки. Такі способи традиційно застосовують у даній галузі для очищення сполук, які мають іонну функціональну групу, наприклад, іонізований фенол. Відповідно, розчин, який містить 2, 3 або 4, або його аніон, може додаватися до відповідної катіонної смоли. Будь-який присутній залишковий непрореагований ібогаїн після цього може бути елюйований з застосуванням прийнятного розчинника (наприклад, ацетону, етилацетату і т. ін.). Відразу після визначення очищення елюента від ібогаїну (наприклад, шляхом HPLC, LCMS і т. ін.) очищені 2, 3 або 4 можуть бути елюйовані зі смоли. Прийнятні катіонні смоли можуть бути отримані з комерційних джерел (Aldrich®, Fisher Scientific® та ін.).

Для пояснення цього винаходу нижче пропонуються приклади синтезу та біологічні приклади, які не повинні розглядатись як такі, що обмежують обсяг цього винаходу. Якщо не вказано іншого, усі значення температури вказуються у градусах за Цельсієм.

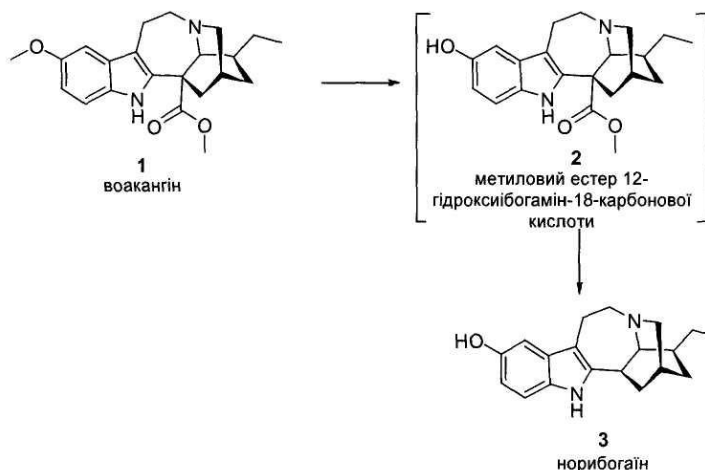
#### ПРИКЛАДИ

У наведених далі прикладах нижчезазначені аббревіатури мають однакові нижчезазначені значення. Якщо аббревіатура не визначається, вона має загальноприйняте значення.

Приклад 1 – Синтез норибогаїну з воакангін

Приклад 1 пояснює один спосіб синтезу та очищення норибогаїну від ібогаїну, який здійснюють за Схемою 5.

Схема 5



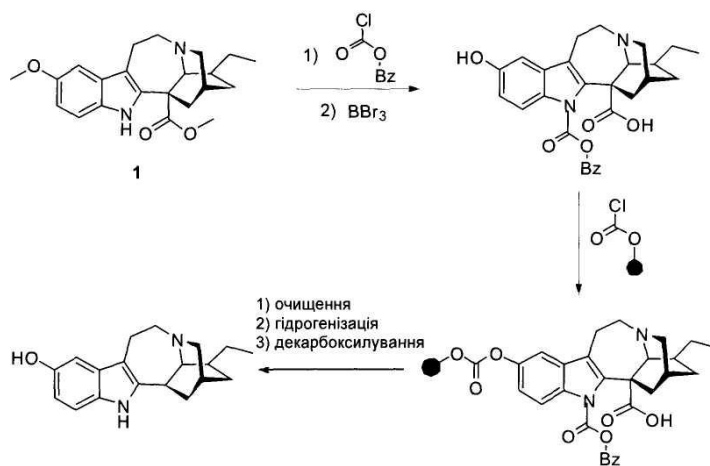
Воакангін 1 захоплюють розчином дихлорометану / етантіолу й охолоджують до температури від 0 до -10 °С (крижана сольова ванна). Порціями додають надлишкову кількість (1-3 молярні еквіваленти) відповідної кислоти Льюїса (трихлорид бору, трибромід бору або трихлорид алюмінію). Утворену в результаті суміш перемішують при температурі від 25 до 50 °С протягом 2-24 годин до визначення завершення шляхом тонкошарової хроматографії. Потім реакційну суміш розводять свіжим дихлорометаном, промивають насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , висушують і випарюють при зниженій температурі, передбаченій для забезпечення відповідного метилового естеру 12-гідроксібогамін-18-карбонової кислоти 2, який потім може бути очищений шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з застосуванням градієнта гексану та етилацетату або застосовують на наступному етапі без очищення.

Розчин метилового естеру 12-гідроксібогамін-18-карбонової кислоти 2, як було вказано вище, у розчині калію / метанолу нагрівають і тримають при зворотному охолодженні протягом приблизно 6 годин, протягом яких розчинник випарюється, додають воду і утворений в результаті водний розчин промивають етером, підкислюють приблизно до рН 2 (конц.  $\text{HCl}$ ) і випарюють до сухого стану. Після цього залишок захоплюють у суміш хлороформу / метанолу і хлорид калію відфільтровують для забезпечення гідрохлоридної солі норібогаїну 1. Вільну основу норібогаїн одержують шляхом забезпечення основності водного розчину гідрохлоридної солі норібогаїну 1 (наприклад, твердим бікарбонатом натрію, карбонатом натрію і т. ін.) та екстрагування основного водного розчину етером (принаймні 3X). Комбіновані етерні фракції комбінують і випарюють для забезпечення норібогаїну 1.

Приклад 2 – Синтез та очищення норібогаїну з воакангін з застосуванням твердої основи

Приклад 2 пояснює один спосіб синтезу та очищення норібогаїну з воакангін, який здійснюють за Схемою 6.

Схема 6



Зокрема, згідно зі Схемою 6, воакангін приводять у контакт зі стехіометричним надлишком

бензилхлороформату ( $\text{BzCO}_2\text{Cl}$ ) в інертному розчиннику, такому, як тетрагідрофуран. Реакційна суміш також містить принаймні стехіометричний еквівалент діізопропілетиламіну відносно воакангіну для видалення кислоти, утвореної під час реакції. Реакцію підтримують при кімнатній температурі в інертній атмосфері практично до завершення реакції, яке визначають, наприклад, шляхом тонкошарової хроматографії. У цей час О-деметилуючий реагент (наприклад, трибромід бору або трихлорид алюмінію) та, в оптимальному варіанті, його стехіометричний надлишок додають до реакційної суміші, яку потім підтримують у відповідних умовах (наприклад, від  $0^\circ\text{C}$  до кімнатної температури), коли арилметоксигрупа воакангіну є перетвореною на відповідну гідроксильну групу. Передбачається, що за цих умов реакції метиловий естер деестерифікується для забезпечення відповідної кислоти.

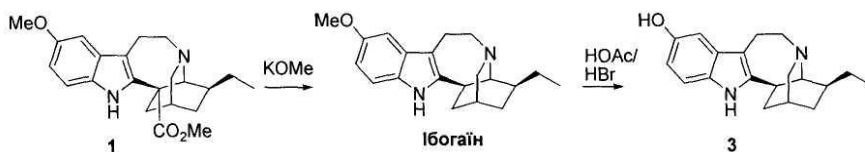
Одержаний раніше фенол потім застосовують як додаткову функціональну групу для приєднання твердої основи. Зокрема, надлишкову кількість хлороформату, зв'язаного з твердою основою, застосовують за традиційних умов для утворення розщеплюваного карбонатного зв'язку. Хлороформат, зв'язаний з твердою основою, може бути одержаний з гідроксильного полімерного носія (наприклад, гідроксиметил)полістиролу або полімер-зв'язаного бензилового спирту, обидва промислового виробництва від Sigma-Aldrich® та карбонілдіхлориду.

В одному конкретному прикладі 1 кг твердої основи, що містить CBZ-захищену 12-гідроксиібогамін-18-карбонову кислоту, подають на колонку. Пробку колонки частково відкривають для того, щоб підтримувати швидкість потоку через колонку 0,5 літра за годину. Метиленхлорид безперервно додають через верх колонки і видобувають на дні колонки. Елювання свіжого розчинника продовжують, доки з потоку не зникають будь-які непрореаговані вихідні матеріали. У цей час частину твердої основи подають в апарат для гідрогенізації разом з метанолом та каталітичною кількістю паладію на вугіллі. Гідрогенізацію продовжують під підвищеним тиском протягом приблизно 5 годин. Потім реакцію припиняють і метанол видобувають і відганяють для забезпечення 12-гідроксиібогамін-18-карбонової кислоти. Декарбоксилювання 12-гідроксиібогамін-18-карбонової кислоти здійснюють, використовуючи метал (тобто, калій, мідь і т. ін.) у метанолі зі зворотним холодильником. Додаткове очищення/аналіз одержаного в результаті норібогаїну 3 у разі потреби забезпечують шляхом HPLC.

Приклад 3 – Синтез норібогаїну з воакангіну через літєву або натрієву сіль

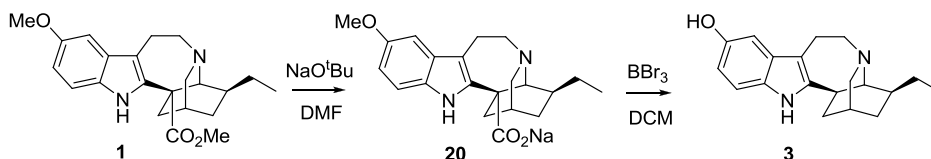
Приклад 3 показує один спосіб синтезу норібогаїну з воакангіну, який здійснюють за Схемою 6.

Про перетворення воакангіну 1 на норібогаїн 3 повідомлялося ще у 1957 році (Janot and Goutarel, документ US 2,813,873). Його здійснювали або через одноетапний процес перетворення вихідного воакангіну (1) на норібогаїн (3) з застосуванням  $\text{HOAc}/\text{HBr}$  (48 %, зворотний холодильник) без відокремлення будь-яких проміжних сполук, або через двоетапний процес, починаючи з перетворення воакангіну (1) на ібогаїн ( $\text{KOMe}$ ) з наступним перетворенням ібогаїну на норібогаїн (3) ( $\text{HBr}$ , 48 % /  $\text{HOAc}$  / зворотний холодильник). Цей синтез є відтворюваним, але ми представляємо процес для сполук з 1 по 3, який не включає проміжного ібогаїну.



Перетворення воакангінкарбоксилату натрію на норібогаїн

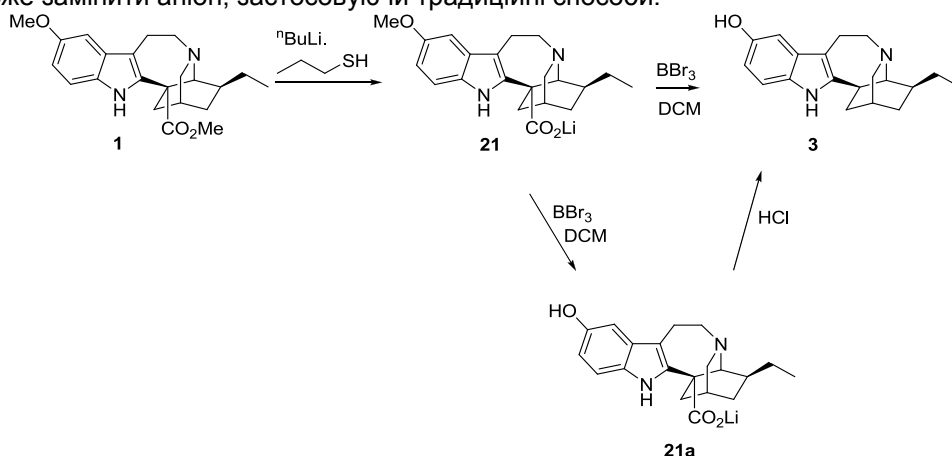
Воакангін (1) перетворюють на натрієву сіль воакангінової кислоти (20), застосовуючи основу, таку, як  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  у ДМФ, з наступним деметилюванням (наприклад,  $\text{BBr}_3$  або  $\text{LiPPh}_2$ ) для одержання на виході норібогаїну (3).



Перетворення воакангінкарбоксилату літію на норібогаїн

Літєву сіль воакангіну (21) одержують шляхом обробки воакангіну (1) з n-бутиллітієм у

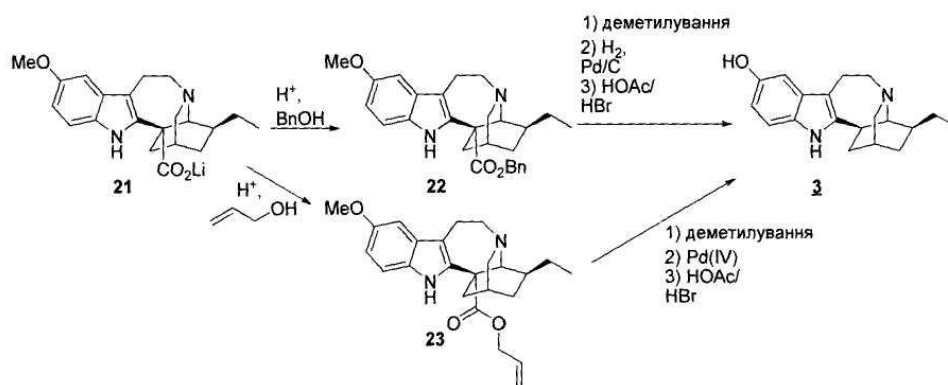
гексані при 0 °C 1-пропантіолом (див. Kuehne, et al. J. Med. Chem., 2003, 46, 2716-2730). Аніон карбоксилату та літій сполуки 21 утворюють міцну пару іонів, і, таким чином, сполука 21 може бути виділена й очищена. Літійова сіль воакангіну (21) так само може бути деметилowana з застосуванням, наприклад,  $\text{BCl}_3$  або  $\text{BBr}_3$  у ДХМ, для забезпечення сполуки 21а, а потім може бути піддана декарбоксилюванню за стандартних умов, таких, як, наприклад, каталізоване кислотою декарбоксилювання з застосуванням  $\text{HBr}$  або  $\text{HCl}$ , для забезпечення норибogaїну 3. Обидві сполуки 21 та 21а можуть бути виділені й очищені як окремі сполуки. Норибogaїн 3 може бути виділений як вільна основа або його сіль, наприклад, гідрохлоридна або гідробромідна сіль. В одному варіанті втілення норибogaїну виділяють як гідрохлорид норибogaїну. В іншому варіанті втілення норибogaїну виділяють як гідробромід норибogaїну. Спеціаліст у даній галузі легко зможе замінити аніон, застосовуючи традиційні способи.



Інші досліджувані підходи стосовно вироблення норибogaїну без ібогаїну

Воакангінкарбоксилатні солі (20 або 21) можуть бути перетворені на інші похідні з захищеною карбоксильною групою, які можуть бути деметилowanі й позбавлені захисної групи для одержання норибogaїну 3.

Наприклад, до захищених похідних належить захищений бензилом воакангінкарбоксилат (22) (який може бути позбавлений захисної групи з застосуванням каталітичної гідрогенізації), і захищений алілом воакангінкарбоксилат (23) (який може бути позбавлений захисної групи з застосуванням деметилювання А-кільця на  $\text{Pd(IV)}$ ) може бути застосований як проміжна сполука.



## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання та очищення норибogaїну, в якому:

а) перетворюють воакангін на 12-гідроксіібогамін-18-карбонову кислоту або на метиловий естер 12-гідроксіібогамін-18-карбонової кислоти, де азот індолу є необов'язково захищеним амінозахисною групою;

б) перетворюють 12-гідроксіібогамін-18-карбонову кислоту або метиловий естер 12-гідроксіібогамін-18-карбонової кислоти на норибogaїн; та

с) виділяють норибogaїн.

2. Спосіб за п. 1, у якому додатково після стадії а):

а') необов'язково виділяють 12-гідроксібогамін-18-карбонову кислоту або карбонової кислоти сіль, естер та/або її амінозахищену похідну.

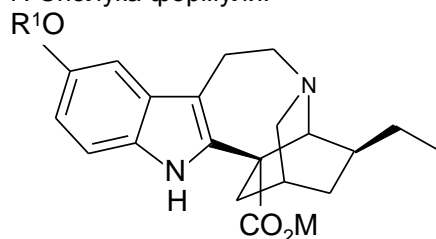
3. Спосіб за п. 2, у якому стадії а') та б) здійснюють як однореакторний синтез.

4. Спосіб за п. 2, у якому стадія а') додатково включає стадії, на яких: б') деестерифікують метиловий естер 12-гідроксібогамін-18-карбонової кислоти для забезпечення 12-гідроксібогамін-18-карбонової кислоти, та б'') декарбоксилують 12-гідроксібогамін-18-карбонову кислоту для забезпечення норібогаїну.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, у якому застосовують іонообмінну смолу для виділення та/або очищення метилового естеру 12-гідроксібогамін-18-карбонової кислоти, 12-гідроксібогамін-18-карбонової кислоти або солі карбонової кислоти або норібогаїну.

6. Тверда основа, що включає воакангін, метиловий естер 12-гідроксібогамін-18-карбонової кислоти, 12-гідроксібогамін-18-карбонову кислоту або сіль карбонової кислоти, ковалентно зв'язаний з нею через лінкер, що розщеплюється.

7. Сполука формули:



у якій  $R^1$  являє собою водень або  $CH_3$   
та де М являє собою літій, натрій або калій.

8. Сполука за п. 7, у якій  $R^1$  являє собою водень та М являє собою літій.

9. Сполука за п. 7, у якій  $R^1$  являє собою  $CH_3$  та М являє собою літій.