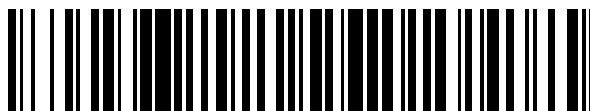


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 169**

51 Int. Cl.:

C07D 498/12 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2007** **E 07732177 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013** **EP 2001891**

54 Título: **Derivados de buprenorfina y usos de los mismos**

30 Prioridad:

28.03.2006 GB 0606124

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

02.12.2013

73 Titular/es:

RB PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)
103-105 Bath Road
Slough Berkshire SL1 3UH, GB

72 Inventor/es:

CHAPLEO, CHRISTOPHER BOURNE y
LEWIS, JOHN WILLIAM

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 432 169 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de buprenorfina y usos de los mismos

5 CAMPO TÉCNICO

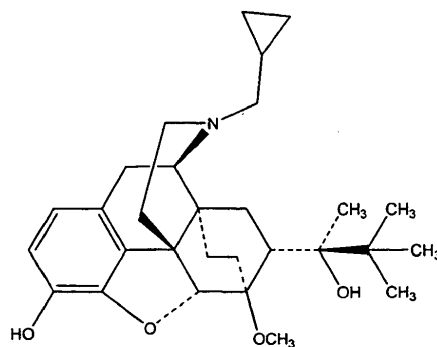
Esta invención se refiere a derivados de buprenorfina y usos de los mismos.

10 ANTECEDENTES

10

El tratamiento del abuso y dependencia de opiáceos por sustitución del opiáceo de abuso con un opioide más seguro y de acción más prolongada es a menudo una estrategia de intervención farmacoterapéutica exitosa. La heroína, un opiáceo del que se abusa de modo generalizado, actúa como agonista para el receptor de opioides mu (MOR). A menudo se abusa de la heroína utilizando inyección intravenosa, lo que da frecuentemente como resultado compartición de agujas entre los adictos, conduciendo frecuentemente a la propagación de enfermedades amenazantes para la vida tales como la hepatitis C y el HIV/SIDA. Se ha utilizado metadona como agonista sustitutivo de MOR. La metadona es activa por vía oral, y tiene duración de acción suficiente para permitir que la misma se administre como una sola dosis diaria. Más recientemente, se ha utilizado como farmacoterapia la buprenorfina 1, 21-(ciclopropil-7 α -(S)-1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil]-6,14-endo-etano-6,7,8,14-tetrahidro-oripavina, un agonista parcial de MOR (véase, v.g., la Patente U.S. Núm. 4.935.428). Como agonista parcial de MOR, la misma tiene un techo más bajo para sus efectos mediados por MOR que un agonista total de MOR (v.g., metadona). Como resultado, la buprenorfina tiene un margen de seguridad mayor que los agonistas totales de MOR. Adicionalmente, la buprenorfina tiene también una duración de acción prolongada. La seguridad incrementada de buprenorfina, acoplada a su duración extendida, hace posible un intervalo de dosificación relativamente largo, típicamente cada 24 horas, si bien éste puede extenderse hasta 72 horas o más.

25



1

El perfil de seguridad favorable de buprenorfina comparado con metadona ha permitido que se la misma sea prescrita por médicos basados en consultorio, lo cual ha reducido sustancialmente el coste del tratamiento, y aumentado el número de adictos en el tratamiento de farmacoterapia.

30

Para el tratamiento de abuso y dependencia de los opiáceos, la buprenorfina está disponible como tabletas formuladas para administración sublingual, y es vendida bajo la marca comercial Subutex®. La dosis de mantenimiento diaria para Subutex® está comprendida en el intervalo de 4-6 mg. Subutex® es fácilmente soluble en medios acuosos, lo que hace posible que los adictos utilicen erróneamente la formulación por disolución de las tabletas en agua, e inyección posterior de la solución resultante. Para contrarrestar este uso incorrecto, la buprenorfina se ha formulado como una mezcla con el antagonista de MOR naloxona en una ratio 4:1 (Suboxone®).

35

La administración sublingual de buprenorfina tiene varios inconvenientes, particularmente la necesidad de impedir la deglución de la tableta debido a la baja biodisponibilidad de buprenorfina (~ 5%) cuando se toma oralmente. En comparación, la biodisponibilidad de buprenorfina es aproximadamente 50% cuando se absorbe por vía sublingual (véase, v.g. Jasinski y Preston, Buprenorphine, Ed. A Cowan, JW Lewis, Wiley-Lis, NY págs. 189-211).

40

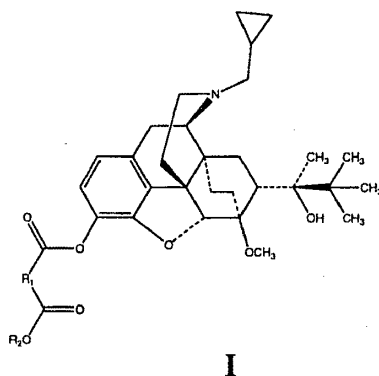
Varios derivados éster de buprenorfina ha sido descritos por Stinchcomb et al., en Pharm. Res (1995), 12, 1526-1529. Se describen las propiedades fisicoquímicas de los ésteres, y se comparan con las del hidrocloreto de buprenorfina y su base libre. Stinchcomb et al. describen también la absorción transdérmica de estos ésteres en Biol. Pharm. Bull. (1996), 19, 263-267 y Pharm. Res. (1996), 13, 1519-1523. Wang, Solicitud de Patente de EE.UU. Publicada Núm. 2005/0075361, describe también algunos derivados de buprenorfina, que son supuestamente útiles para alivio del dolor cuando se administran por vía intramuscular o subcutánea. EP 1.422.230 da a conocer derivados ésteres monocarboxílicos de buprenorfina y derivados de ésteres dicarboxílicos de dibuprenorfina que ejercen un efecto analgésico más prolongado en comparación con el hidrocloreto de buprenorfina.

50

SUMARIO

Se describen en esta memoria derivados éster del grupo hidroxilo fenólico de buprenorfina 1 (estructura arriba indicada). Generalmente, tales derivados incluyen un resto que está unido al oxígeno del grupo hidroxilo fenólico anterior. El resto puede incluir, v.g., un grupo ácido carboxílico terminal, o un éster del grupo ácido carboxílico. Como se describe en esta memoria, muchos de tales derivados pueden producirse por reacción de buprenorfina con un ácido dicarboxílico, el anhídrido correspondiente o un equivalente del mismo, v.g., un éster del ácido dicarboxílico que tiene un grupo lábil satisfactorio, v.g., tosilato, yoduro, bromuro, o cloruro. Los nuevos ésteres, v.g., en formas de dosificación sólidas, pueden utilizarse para tratamiento de personas que son físicamente dependientes de opiáceos, o que sufren dolor, v.g., dolor severo o crónico. Las formas de dosificación sólidas pueden tener un perfil de seguridad excelente, duración de acción mejorada, y un potencial reducido de utilización errónea.

En un aspecto, la invención ofrece compuestos de Estructura I, o sales de los mismos:

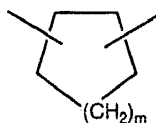


R₁ es

- (1) C₁-C₁₀ alquileo de cadena lineal o ramificada, sustituido opcionalmente con un anillo aromático,
 (2) -(CH₂)_pCH=CH(CH₂)_p-, en donde cada p es independientemente un número entero de 0 a 4,
 o (3) -(CH₂)_nX(CH₂)_n-, en donde cada n es un número entero de 0 a 2, X es O, S, NH, N(COOCH₂Ph),

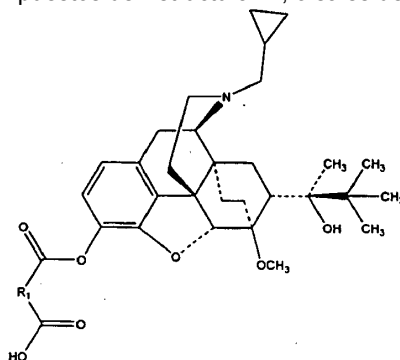


que tiene sustitución 1,2-, 1,3-, ó 1,4-, en donde Y es O, S o NH,



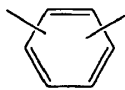
que tienen sustitución 1,2-, 1,3-, ó 1,4- o en los cuales m es un número entero de 1 a 4;
 R₂ es H o C₁-C₆ alquilo de cadena lineal o ramificada.

En otro aspecto, la invención presenta compuestos de Estructura IA, o sales de los mismos:

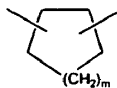


IA

que tienen sustitución 1,2-, 1,3-, o 1,4-, en donde Y es O, S o NH,



5 que tiene sustitución 1,2-, 1,3-, o 1,4-, o



10 en donde n es un número entero de 1 a 4.

Los compuestos y/o composiciones descritos en esta memoria incluyen formas de dosificación sólidas que pueden ser tragadas, o aplicarse por vía sublingual y/o bucal. Los compuestos y/o composiciones descritos en esta memoria pueden administrarse también por otras rutas, tales como las rutas intravenosa, intramuscular o transdérmica.

15 En otro aspecto, la invención caracteriza usos de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos y/o composiciones descritos(as) en esta memoria para el tratamiento del abuso y/o la dependencia de opiáceos en un individuo.

20 En otro aspecto, la invención caracteriza usos de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos y/o composiciones descritos en esta memoria para el alivio o el tratamiento del dolor en un individuo, v.g., un individuo humano.

25 Los aspectos o realizaciones pueden tener una cualquiera de las ventajas siguientes o combinaciones de dichas ventajas. Los compuestos y/o composiciones descritos en esta memoria son útiles en el tratamiento de la dependencia de los opiáceos. Algunos de los compuestos y/o composiciones pueden tener un potencial reducido de uso erróneo, debido al menos en parte a su carácter hidrófilo reducido y su solubilidad reducida en agua. Los tratamientos son de empleo sencillo y menos propensos a ser aplicados erróneamente. Los compuestos y/o composiciones se pueden emplear en tratamientos extrahospitalarios. Los compuestos y/o composiciones son analgésicos potentes que pueden aliviar el dolor moderado a severo. Los compuestos y/o composiciones se pueden administrar por una diversidad de rutas convenientes, que incluyen las rutas oral, sublingual, bucal, intravenosa, intramuscular o transdérmica. Los compuestos y/o composiciones se pueden proporcionar en varios estados diferentes, que incluyen estados sólidos y líquidos. Los compuestos y/o composiciones se pueden proporcionar en varias formas convenientes, que incluyen tabletas, polvos y parches. Los compuestos y/o composiciones pueden hacerse solubles en agua o insolubles en agua. Las composiciones tienen una biodisponibilidad oral mejorada y una duración de acción mejorada. Los compuestos y/o composiciones pueden tener un comienzo de acción más lento en comparación con la buprenorfina.

40 A no ser que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en esta memoria tienen el mismo significado que es comprendido comúnmente por una persona con experiencia ordinaria en la técnica a la que pertenece esta invención. En esta memoria se describen métodos y materiales para uso en la presente invención; pueden utilizarse también otros métodos y materiales adecuados conocidos en la técnica. Los materiales, métodos, y ejemplos son únicamente ilustrativos y no pretenden ser limitantes. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes, y otras referencias mencionadas en esta memoria se incorporan por referencia por la presente en su totalidad. En caso de conflicto, tendrá valor controlador la presente memoria descriptiva, con inclusión de sus definiciones.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción detallada y las figuras que siguen, y a partir de las reivindicaciones.

50 DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

FIG. 1A es un gráfico que muestra concentraciones medias en plasma (en ng/ml) de hemiadipato de buprenorfina y el producto de hidrólisis buprenorfina en función del tiempo después de la administración oral (deglución) de una dosis de 1 mg/kg de hemiadipato de buprenorfina a un primer grupo de perros Beagle.

FIG. 1B es un gráfico que muestra concentraciones medias en plasma (en ng/ml) de buprenorfina en función del tiempo después de administración oral (deglución) de una dosis de 0,8 mg/kg de buprenorfina a un segundo grupo de perros Beagle.

60 FIG. 2a es un gráfico que muestra concentraciones medias en plasma (en ng/ml) de hemiglutarato de buprenorfina y el producto de hidrólisis buprenorfina en función del tiempo después de administración oral (deglución) de una dosis de 1 mg/kg de hemiglutarato de buprenorfina al primer grupo de perros Beagle.

FIG. 2B es un gráfico que muestra concentraciones medias en plasma (en ng/ml) de buprenorfina en función del tiempo después de administración oral (deglución) de una dosis de 0,8 mg/kg de buprenorfina al segundo grupo de perros Beagle.

5 FIG. 3A es un gráfico que muestra concentraciones medias en plasma (en ng/ml) de hemiadipato de buprenorfina y el producto de hidrólisis buprenorfina en función del tiempo después de administración oral (deglución) de una dosis de 63 mg/kg de hemiadipato de buprenorfina a un primer grupo de perros Beagle.

10 FIG. 3B es un gráfico que muestra concentraciones medias en plasma (en ng/ml) de buprenorfina en función del tiempo después de administración oral (deglución) de una dosis de 50 mg/kg de buprenorfina a un segundo grupo de perros Beagle.

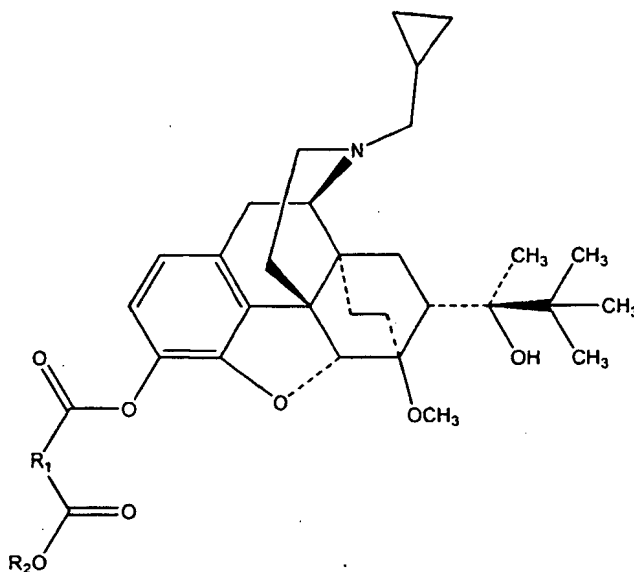
15 FIG. 4 es un gráfico que muestra un perfil farmacocinético de una dosis oral alta de hemiadipato de buprenorfina administrada diariamente durante 28 días a perros Beagle.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se describen en esta memoria nuevos derivados éster del grupo hidroxilo fenólico de buprenorfina. Los nuevos ésteres pueden utilizarse, v.g., para tratar personas que son físicamente dependientes de los opiáceos. Pueden proporcionarse diversas formas de dosificación sólidas que incluyen uno o más de los nuevos ésteres. Las formas de dosificación sólidas pueden ser, v.g., tragadas, o aplicadas sublingualmente.

Derivados de buprenorfina

25 Los derivados éster puede describirse generalmente como compuestos de Estructura I o sales de los compuestos de estructura I:



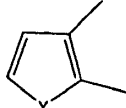
I

30 En la estructura I, R₁ es (1) un resto C₁-C₁₀ alquilo de cadena lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con un anillo aromático, v.g., un anillo aromático carbocíclico o heterocíclico; (2) un resto -(CH₂)_pCH=CH(CH₂)_p- en el cual cada p es independientemente un número entero de 0 a 4; o (3) un resto -(CH₂)_nX(CH₂)_n- en el cual cada n es un número entero de 0 a 2, X es O, S, NH, un anillo de 5 miembros representado por la Estructura 2 (más adelante) que tiene sustitución 1,2-estructura **2A** siguiente), 1,3- (**2B**), o 1,4- (**2C**), en la cual Y es O, S, o NH, un anillo de benceno representado por la Estructura **3** (siguiente) que tiene sustitución 1,2- (**3A**), 1,3- (**3B**), o 1,4- (**3C**) o un anillo alquilo de 5, 6, 7 u 8 miembros, como se representa por la Estructura **4** (siguiente). En los casos en que X es un anillo alquilo de 5, 6, 7, u 8 miembros, pueden utilizarse todos los isómeros de posición de cada uno de los sistemas de anillo respectivos, v.g., sustitución 1,2- y 1,3- para el anillo de 5 miembros. En la Estructura I R₂ es H o un C₁-C₆ alquilo de cadena lineal o ramificada:

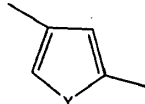
40



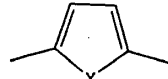
2



2A



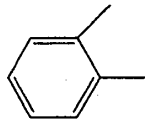
2B



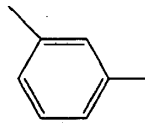
2C



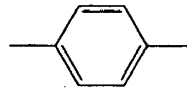
3



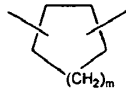
3A



3B



3C

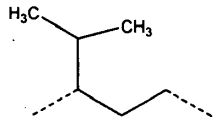


4

5

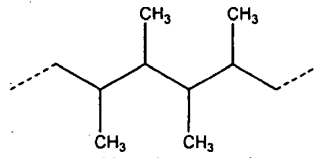
10

Algunos ejemplos de restos C_1 - C_{10} alquilo de cadena lineal o ramificada incluyen, v.g., $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ y las Estructuras 5, 6, 7, y 8 siguientes:



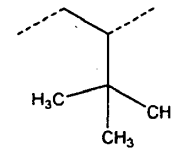
6 carbonos

5



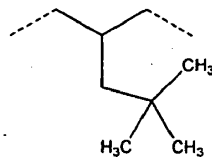
10 carbonos

6



6 carbonos

7



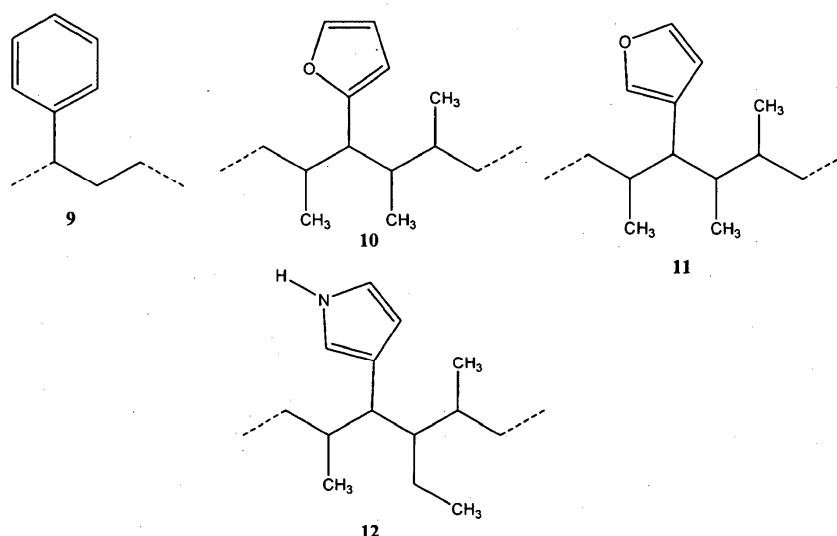
8 carbonos

8

15

20

Algunos ejemplos de restos C_1 - C_{10} alquilo de cadena lineal o ramificada sustituidos con un anillo aromático incluyen las Estructuras 9, 10, 11, y 12 siguientes:

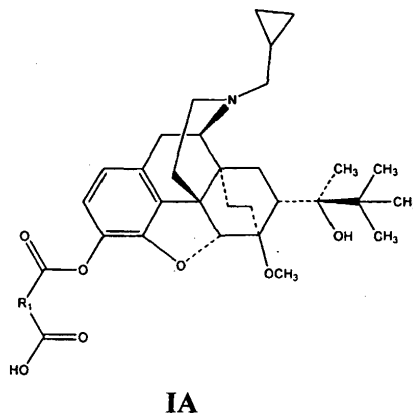


El anillo aromático puede ser, v.g., un solo anillo o un anillo condensado. El anillo aromático puede ser un anillo carbocíclico (v.g., un anillo de benceno o un sistema de anillos de naftaleno), un anillo heterocíclico (v.g., un derivado de tienofo, un derivado de furano o un derivado de pirrol) o un anillo condensado carbocíclico y heterocíclico.

En realizaciones específicas, R_1 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{N}(\text{COOCH}_2\text{Ph})\text{CH}_2-$.

En los casos en que R_2 es un resto C_1 - C_6 alquilo de cadena lineal o ramificado, R_2 puede ser, v.g., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, amilo, isoamilo, 1,2-dimetilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, pentilo, hexilo, 4-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,2,2-trimetilpropilo, y 1,1,2-trimetilpropilo.

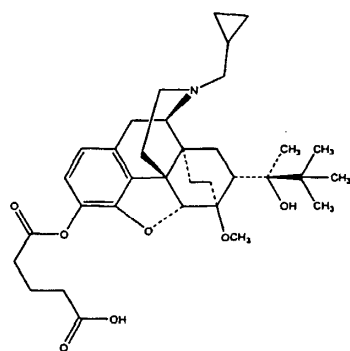
En algunas realizaciones, R_2 es H, proporcionando compuestos de Estructura **1A**, o sales de los mismos:



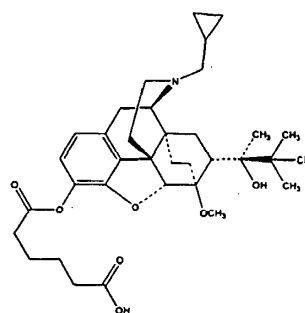
En tales casos, en la Estructura **1A**, R_1 es (1) un resto C_1 - C_{10} alquilo de cadena lineal; (2) un resto C_1 - C_8 alquileo de cadena lineal sustituido con 1 a 4 grupos metilo o un anillo aromático carbocíclico, v.g., un grupo fenilo; o (3) un resto $-(\text{CH}_2)_p\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_p-$ en el cual cada p es independientemente un número entero de 0 a 3.

En algunas realizaciones, los compuestos o sales de Estructura **1A** son aquéllos para los cuales R_1 es C_2 - C_5 alquilo de cadena lineal, v.g., $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$.

En realizaciones particulares, el compuesto es el de Estructura **1A1** o **1A2**, o una sal de cualquiera de ellos:



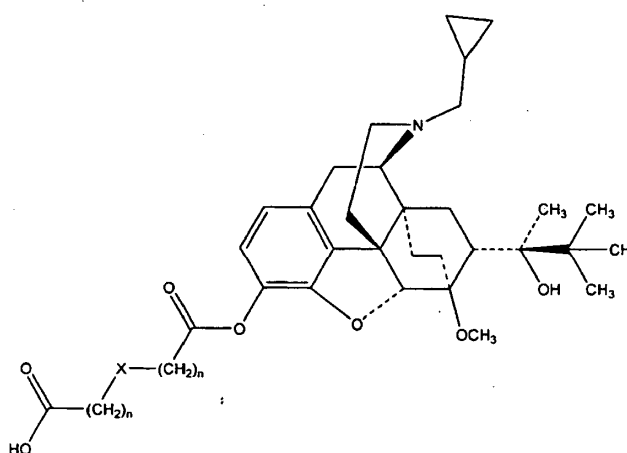
IA1



IA2

En algunas realizaciones, R_2 es H, y R_1 es $-(CH_2)_nX(CH_2)_n-$, proporcionando compuestos de Estructura II, o sales de los mismos:

5



II

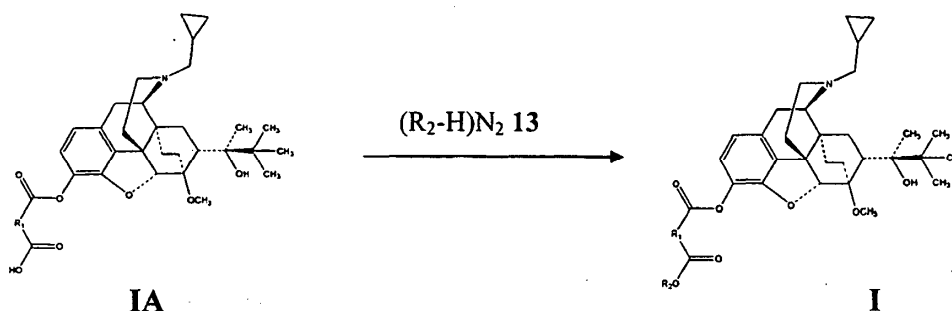
En tales casos, $-(CH_2)_nX(CH_2)_n-$ puede ser cualquiera de los restos arriba descritos. En realizaciones específicas, n es 1 en cada caso y X es S, NH, $N(COOCH_2Ph)$ u O.

10

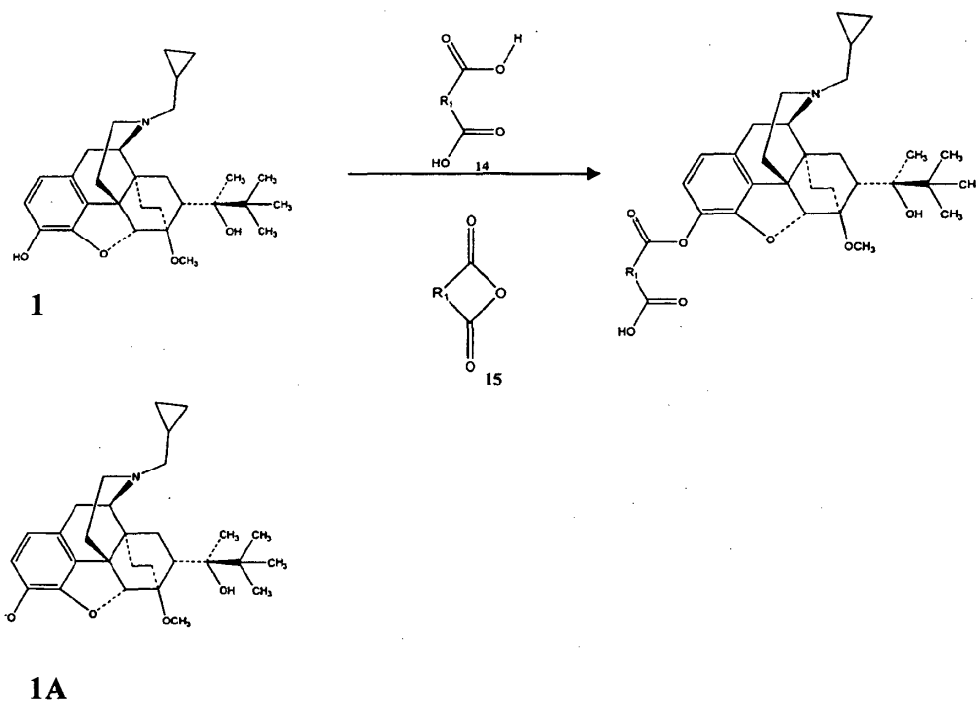
Método de Fabricación de los Derivados de Buprenorfina

Los compuestos de la Estructura I se pueden preparar, v.g., a partir de (la) base exenta de ácido (IA) por disolución de la base exenta de ácido en un alcohol, v.g., metanol o etanol, seguido por tratamiento de la solución de la base exenta de ácido con el diazoalcano $(R_2-H)N_2$ deseado 13 de R_2 . En algunas realizaciones, se utiliza exceso de diazoalcano. En algunas realizaciones, el diazoalcano se disuelve en un éter, v.g., dietil-éter. En algunas realizaciones, el diazoalcano se añade a la base exenta de ácido a una temperatura reducida, v.g., inferior a $50^\circ C$, y luego, después de la adición, se deja calentar la solución a la temperatura ambiente. La esterificación de ácidos carboxílicos utilizando diazocompuestos se expone en Furrow, J. Amer. Chem. Soc., 126, 12222-12223 (2004). La purificación del éster puede realizarse haciendo pasar la mezcla de reacción bruta a través de una columna cromatográfica que contiene un adsorbente v.g., alúmina o sílice, seguido por recristalización del material obtenido.

20



- 5 Generalmente, los compuestos de la Estructura **1A** se pueden preparar, v.g., a partir de la buprenorfina **1** o una sal fenoxi-metálica **1A** (v.g., una sal de sodio) de buprenorfina con un ácido dicarboxílico **14** o un anhídrido del mismo **15**. Por ejemplo, el ácido dicarboxílico puede ser ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido 3-metilglutárico, ácido 3,3-dimetilglutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido diglicólico, ácido tiodiglicólico, ácido iminodiacético, ácido N-benciloxycarbonil-iminodiacético, ácido tereftálico, ácido isoftálico, ácido 1,2-naftaleno-dicarboxílico, ácido 1H-pirrol-2,5-dicarboxílico, ácido tiofeno-2,5-dicarboxílico y ácido furan-2,5-dicarboxílico.

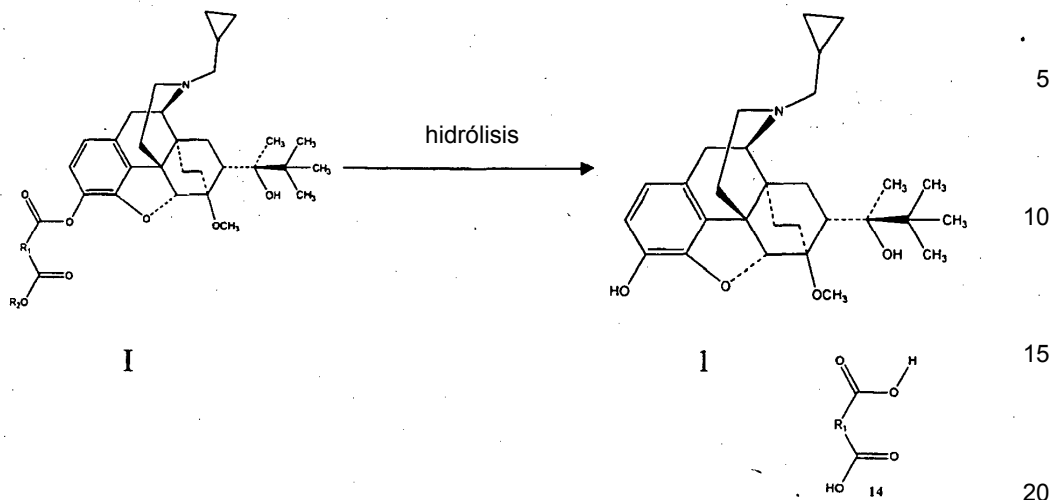


- 10 En particular, los compuestos de Estructura **I** se preparan, v.g., por uno de tres métodos. En un primer método, se prepara y se aísla una fenoxisal **1A** tal como la sal de sodio de buprenorfina. Por ejemplo, la sal de sodio de buprenorfina se puede preparar por reacción de buprenorfina, que se disuelve en un disolvente tal como etanol/agua, con hidruro de sodio. La fenoxi-sal **1A** se hace reaccionar luego con el anhídrido deseado. La sal bruta así obtenida se convierte en la sal hidrocioruro por tratamiento con ácido clorhídrico diluido, v.g., 1M. La base exenta de ácido **I** se puede obtener a partir de la sal hidrocioruro por neutralización.
- 15 En un segundo método, se hace reaccionar buprenorfina en un disolvente seco, v.g., una mezcla de dietil-éter y acetonitrilo, con el anhídrido de ácido deseado. Típicamente, después de permanecer en reposo durante una noche a la temperatura ambiente, se obtiene el hemi-éster deseado. En un tercer método, se obtienen hemi-ésteres utilizando el ácido dicarboxílico deseado por combinación del ácido dicarboxílico en exceso considerable, v.g., mayor que un exceso 5-molar, con buprenorfina en un disolvente seco tal como tetrahydrofurano, junto con un exceso de un agente de acoplamiento tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCCI).
- 20

Modo de Acción de los Derivados de Buprenorfina

- 25 Sin pretender quedar ligados por ninguna teoría particular, se cree que los compuestos hemi-éster y las sales de los mismos descritos en esta memoria son profármacos que liberan el fármaco activo buprenorfina *in vivo*. Un profármaco puede definirse como un sistema de suministro para un fármaco parental en el cual se transforma el mismo metabólicamente después de su absorción, v.g., una biotransformación para liberar el fármaco activo, v.g., hidrólisis. Generalmente, un profármaco puede proteger el fármaco parental contra la desactivación y excreción prematura antes de alcanzar su sitio de acción. Como ejemplos, la heroína (3,6-diacetilmorfina) es un profármaco, aunque fundamentalmente no para morfina, sino para 6-acetilmorfina. En este ejemplo, el grupo 6-acetoxi es generalmente más estable al metabolismo que el grupo 3-acetoxi.
- 30

- 35 En particular, se cree que los hemi-ésteres descritos son profármacos que liberan buprenorfina después de hidrólisis en el cuerpo de un individuo (como se muestra a continuación):



La tasa de hidrólisis puede controlarse por adaptación del carácter hidrófilo del hemi-éster. Así, los compuestos de Estructura I pueden producir concentraciones más elevadas en sangre de buprenorfina cuando se administran por vía oral (por deglución) a un individuo que las producidas por dosis equivalentes de buprenorfina. Esta característica proporciona también una duración de acción mejorada, y un comienzo de acción más lento en comparación con la buprenorfina.

Haciendo ahora referencia a FIGS. 1A, 1B, 2A y 2B, se llevaron a cabo estudios farmacocinéticos en perros Beagle utilizando el hemiadipato tritiado **16** y el hemiglutarato tritiado **17**:

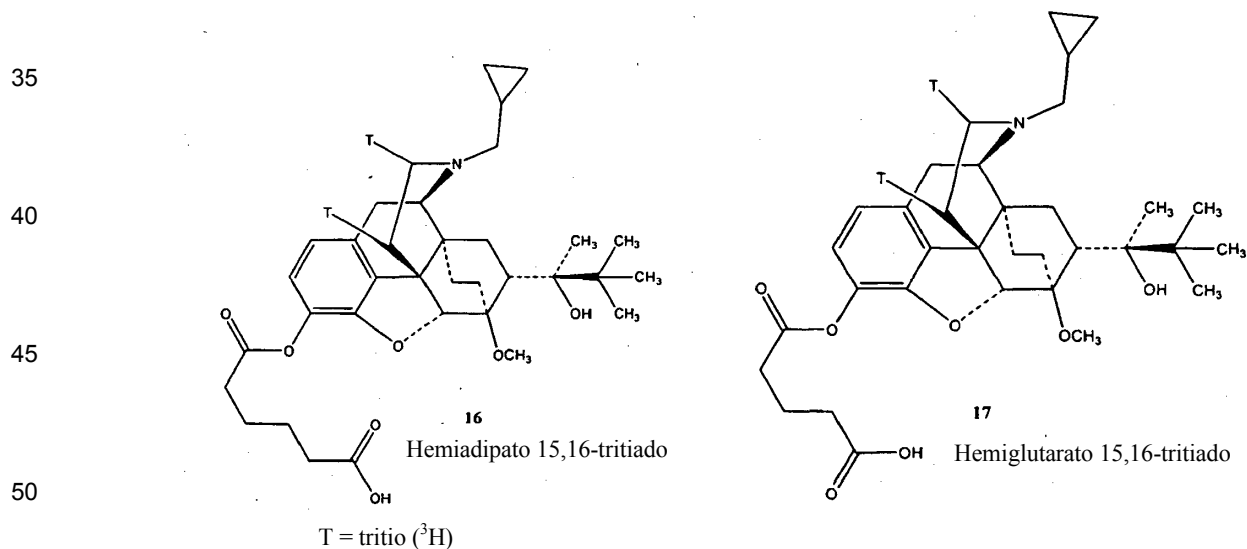


FIG. 1A es un gráfico que muestra concentraciones medias en plasma (en ng/ml) de hemiadipato de buprenorfina y el producto de hidrólisis buprenorfina en función del tiempo después de administración oral (deglución) de una dosis de 1 mg/kg de hemiadipato de buprenorfina a un primer grupo de perros Beagle. Para comparación, FIG. 1B es un gráfico que muestra concentraciones medias en plasma (en ng/ml) de buprenorfina en función del tiempo después de administración oral (deglución) de una dosis de 0,8 mg/kg de buprenorfina a un segundo grupo de perros Beagle. FIG. 2B es un gráfico que muestra concentraciones medias en plasma (en ng/ml) de hemiglutarato de buprenorfina y el producto de hidrólisis buprenorfina en función del tiempo después de administración oral (deglución) de una dosis de 1 mg/kg de hemiglutarato de buprenorfina al primer grupo de perros Beagle. Para comparación FIG. 2B es un gráfico que muestra concentraciones medias en plasma (en ng/ml) de buprenorfina en función del tiempo después de administración oral (deglución) de una dosis de 0,8 mg/kg de buprenorfina al segundo grupo de perros Beagle. Estos estudios demostraron que a veces hasta 1 hora después de la administración de 1 mg/kg del hemi-éster de buprenorfina (hemiadipato o hemiglutarato), estaban presentes en plasma concentraciones elevadas de éster

intacto. Estos niveles eran mayores que los de la buprenorfina liberada, pero descendían rápidamente hasta hacerse menores que los niveles de buprenorfina al cabo de 2 horas. En cada estudio (FIGS. 1, Banda 2B), otro grupo de animales recibieron una dosis equivalente de buprenorfina no esterificada. El nivel plasmático de buprenorfina después de administración oral de dosis aproximadamente equivalentes a las dosis de los hemi-ésteres en los perros Beagle eran significativamente menores que los resultantes de la administración de los hemi-ésteres. Así, los hemi-ésteres proporcionaban cada uno niveles de buprenorfina en sangre 2 a 3 veces mayores que los que se obtenían a partir del fármaco parental.

Composiciones Farmacéuticas

Por regla general, las composiciones farmacéuticas son aquéllas que incluyen al menos un hemi-éster de buprenorfina como se describe en esta memoria, y/o al menos una sal del mismo, como ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas incluyen típicamente un portador farmacéuticamente aceptable. Como se utiliza en esta memoria, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" incluye material tal como solución salina, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, excipientes de tabletas, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, que son compatibles con la administración farmacéutica. Compuestos activos suplementarios pueden incorporarse también en las composiciones. Ejemplos de un compuesto activo suplementario son naloxona, naltrexona y nalmefeno.

Las composiciones farmacéuticas se formulan típicamente de modo que sean compatibles con su ruta de administración propuesta. Ejemplos de rutas de administración incluyen administración parenteral, v.g., intravenosa, intradérmica, o subcutánea; oral; transdérmica (tópica); y transmucosal (v.g., sublingual, por inhalación y rectal).

Métodos de formulación de composiciones farmacéuticas adecuadas se describen en, v.g., la serie Drugs and the Pharmaceutical Sciences: a Series of Textbooks and Monographs (Dekker, NY). Por ejemplo, soluciones o suspensiones utilizadas para aplicación parenteral, intradérmica, o subcutánea pueden incluir los componentes siguientes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos, tales como alcohol bencílico o metilparabenes; antioxidantes, tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminatetraacético; tampones, tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad, tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH puede ajustarse con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral puede envasarse en ampollas, jeringuillas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable pueden incluir soluciones acuosas estériles (en caso de ser solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para administración intravenosa, vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debería ser fluida en tal proporción que exista una susceptibilidad de aplicación con jeringuilla fácil. La misma debería ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y tiene que estar preservada contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, v.g., agua, etanol, poliol (v.g., glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido), y mixturas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, v.g., por el uso de un recubrimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y por el uso de agentes tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede conseguirse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, v.g., parabenes, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico y timerosal. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, v.g., azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, y/o cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede conseguirse incluyendo en la composición un aceite que retarde la absorción, v.g., monoestearato de aluminio y gelatina.

Pueden prepararse soluciones inyectables estériles por incorporación del compuesto activo en la cantidad deseada en un disolvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes arriba enumerados, en caso deseado, seguido por esterilización mediante filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan por incorporación del compuesto activo en un vehículo estéril, que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los arriba enumerados. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son secado a vacío y liofilización, que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución previamente filtrada del mismo en condiciones estériles.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en esta memoria son especialmente adecuadas para administración oral. Para el propósito de la terapéutica oral, el uno o más compuestos hemi-ésteres activos (o sal del mismo) puede incorporarse con excipientes y utilizarse en forma de tabletas, trociscos, o cápsulas, v.g., cápsulas de gelatina; tales composiciones incluirán generalmente un diluyente inerte o un portador comestible. Pueden prepararse también composiciones orales utilizando un portador fluido para uso como elixir bucal. Pueden incluirse agentes aglutinantes farmacéuticamente compatibles y/o materiales adyuvantes como parte de la composición. Las

5 tabletas, píldoras, cápsulas, trociscos y análogos pueden contener cualquiera de los ingredientes siguientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido alginico o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta común, salicilato de metilo, o saborizante de naranja.

10 La administración sistémica de un compuesto terapéutico como se describe en esta memoria puede realizarse también por medios transmucosales o transdérmicos. Para administración transmucosal o transdérmica, se utilizan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera a permear. Tales penetrantes incluyen, v.g. para administración transmucosal, detergentes, sales biliares, y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosal puede realizarse mediante el uso de pulverizaciones nasales o supositorios. Para administración transdérmica, el uno o más compuestos hemi-ésteres activos (y/o sales de los mismos) se formulan en ungüentos, pomadas, geles, o cremas.

15 Para administración por inhalación, el uno o más compuestos hemi-ésteres activos (y/o sales de los mismos) se formulan en forma de una pulverización aerosol a partir de un recipiente presurizado o dosificador que contiene un propelente adecuado, v.g., un gas tal como dióxido de carbono, o un nebulizador. Pueden utilizarse también materiales portadores utilizados habitualmente en formulaciones de polvo seco, v.g., mono- o disacáridos, tales como glucosa, lactosa, lactosa monohidratada, sacarosa o trehalosa, azúcar-alcoholes, tales como manitol o xilitol, ácido poliláctico o ciclodextrina, glucosa, trehalosa y en particular lactosa monohidratada. En algunas realizaciones, las formulaciones pueden contener también dos o más materiales portadores. Si se desea, además de partículas portadoras no inhalables, la formulación puede contener también cierta proporción de partículas portadoras inhalables; por ejemplo, además de partículas portadoras de grano relativamente grueso de lactosa monohidratada, aquélla puede contener una proporción de, v.g., 0,1 a 10% en peso de lactosa monohidratada micronizada, que puede tener, v.g., un diámetro de tamaño de partícula de, como máximo, 10 µm, preferiblemente como máximo 5 µm, para al menos 50% de las partículas. Formulaciones de polvo seco que se incluyen los compuestos descritos en esta memoria pueden utilizarse en un inhalador de polvo seco como se conoce en la técnica, v.g., inhaladores multidosis de polvo seco que contienen un depósito de polvo, v.g., como se describe en WO 97/20589. Cierta número de otros métodos y dispositivos adecuados para suministro de compuestos por inhalación se describen, v.g., en la patente U.S. Núm. 6.645.466.

35 Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar también en la forma de supositorios (v.g., con bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao y otros glicéridos) o enemas de retención para administración rectal.

40 En algunas realizaciones, los compuestos terapéuticos se preparan con portadores que protegerán los compuestos terapéuticos contra la eliminación rápida del cuerpo, tales como una formulación de liberación controlada, con inclusión de implantes y sistemas de suministro microencapsulados. Pueden utilizarse polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como etileno-acetato de vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, y ácido poliláctico. Tales formulaciones se pueden preparar utilizando técnicas estándar. Los materiales se pueden obtener también comercialmente, v.g., de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc.

45 Métodos de Tratamiento

Los métodos descritos en esta memoria incluyen métodos para el tratamiento del abuso y la dependencia de opiáceos. En algunas realizaciones, el opiáceo de abuso es heroína. Generalmente, los métodos incluyen administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un hemi-éster de buprenorfina como se describe en esta memoria, a un individuo que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento, o que se ha considerado que se encuentra en necesidad del mismo. Como se utiliza en este contexto, "tratar" el abuso y la dependencia de opiáceos significa reducir o eliminar la dependencia del individuo del fármaco de abuso, eliminar el fármaco adictivo del cuerpo de la persona adicta, y, en cierto grado, impedir que se restablezca en el individuo una dependencia de dicho fármaco. Tratar significa también prevenir o minimizar los síntomas de abstinencia o ansias que experimenta el individuo por los fármacos de abuso, v.g., por empleo de un régimen de dosificación de mantenimiento.

55 Se describen también en esta memoria métodos para el tratamiento del dolor, v.g., dolor severo o crónico. Generalmente, los métodos incluyen administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un hemi-éster de buprenorfina como se describe en esta memoria, a un individuo que se encuentra en necesidad de, o que se ha considerado que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento, v.g., un individuo que sufre dolor, v.g. dolor severo o crónico. Como se utiliza en este contexto, "tratar" el dolor significa mejorar, reducir, o eliminar la percepción del dolor por el individuo.

65 La dosificación, toxicidad y eficacia terapéutica de los compuestos pueden determinarse, v.g., por procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos de células y/o animales experimentales, v.g., para determinación del valor DL50 (la dosis letal para el 50% de la población) y el DE50 (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población).

La ratio de dosis entre los efectos tóxico y terapéutico es el índice terapéutico, y puede expresarse como la ratio DL50/DE50.

5 Los datos obtenidos a partir de estudios en animales pueden utilizarse en la formulación de un intervalo de dosificación para uso en humanos. La dosis de tales compuestos está comprendida preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen el valor DE50 con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la ruta de administración utilizada. Para cualquier compuesto utilizado en un método descrito en esta memoria, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos en cultivo de células. Una dosis puede formularse en 10 modelos animales para alcanzar un intervalo de concentración circulante en plasma que incluye el valor CI50 (es decir, la concentración de compuesto de ensayo que alcanza una inhibición hemi-máxima de los síntomas) como se determina en cultivo de células. Dicha información puede utilizarse para determinar más exactamente las dosis útiles en humanos. Los niveles en plasma pueden medirse, v.g., por cromatografía líquida de alta resolución con sistemas de detección apropiados y utilizarse los datos para determinar dosis y periodos inter-dosis apropiados a fin de 15 mantener la buprenorfina a niveles que prevengan los efectos de abstinencia y que sean coherentes con niveles clínicamente aceptables suministrados por medio de tabletas de buprenorfina sublinguales.

Una "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para producir resultados beneficiosos o deseados. Por ejemplo, una 20 cantidad terapéutica es una que alcanza el efecto terapéutico deseado. Una cantidad eficaz puede administrarse en una o más administraciones, aplicaciones o dosis. Por ejemplo, las composiciones se pueden administrar desde una o más veces al día hasta una o más veces por semana; con inclusión de una sola vez en días alternos. El profesional experto apreciará que ciertos factores pueden influir en la dosis y la temporización requeridas para tratar eficazmente a un individuo, con inclusión, pero sin carácter limitante, de la gravedad de la enfermedad o trastorno, los tratamientos previos, el estado general de salud y/o la edad del individuo, y otras enfermedades presentes. 25 Además, el tratamiento de un individuo con una cantidad terapéuticamente eficaz de las composiciones descritas en esta memoria puede incluir un solo tratamiento o una serie de tratamientos. Por lo general, las composiciones se administrarán diariamente a fin de establecer en el paciente objeto del tratamiento un potencial para aumentar el periodo inter-dosis una vez que se estabiliza el paciente. Sin embargo, a modo de orientación puede decirse que un ser humano tratado por dependencia de fármacos se requieren dosis de aproximadamente 2-30 mg de un compuesto de Estructura I para alcanzar un efecto potencialmente beneficioso. Un compuesto activo suplementario tal como naltrexona o nalmefteno puede estar presente para impedir el uso incorrecto de la composición. La ratio en peso de un compuesto de Estructura I a un compuesto activo suplementario presente para impedir el uso incorrecto de la composición, tal como naloxona, naltrexona o nalmefteno, está comprendida adecuadamente en el intervalo de 30 2:1 a 8:1, preferiblemente 2,5:1 a 6:1, más preferiblemente 3:1 a 5:1 y aún más preferiblemente 3,5:1 a 4,5:1.

35 Los ejemplos siguientes son ilustrativos y no pretender ser limitantes.

EJEMPLOS

40 Ejemplo A: Síntesis de Hemisuccinato de Buprenorfina

Método del Fenóxido de Sodio

45 Se añadió buprenorfina (2,35 g, 0,005 moles) a una solución caliente de hidruro de sodio (dispersión al 50% en aceite; 0,24 g, 0,005 moles de NaH) en etanol:agua 2:1 (9 ml). Después de agitar durante 30 minutos, se eliminó el disolvente por destilación azeotrópica repetida con benceno. El residuo se secó finalmente sobre pentóxido de fósforo a vacío. Esta sal de sodio bruta se disolvió en benceno seco (30 ml), y se añadió luego anhídrido succínico (0,5 g, 0,005 moles), y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Después de eliminación del benceno, el residuo se agitó mediante sacudidas con ácido clorhídrico 2N (50 ml) durante 2 horas. La sal hidroc্লoruro así obtenida se filtró, se lavó con agua, y se secó. La recristalización en isopropanol seguida por lavado del producto filtrado con metanol caliente 50 que dio la sal pura (1,0 g), pf 214-216°C (descomposición). Encontrado (porcentaje) C, 64,95; H, 7,6; N, 2,2; Cl, 6,25, C₃₃H₄₃NO₇(HCl)(½ H₂O) requiere C, 64,84; H, 7,4; N, 2,3; Cl 5,8; 3480 (OH), 1757 y 1735 en cm⁻¹.

Método del Anhídrido

55 Se disolvieron buprenorfina (1,7 g, 0,0036 moles) y anhídrido succínico (1,1 g, 0,011 moles) en una mezcla 3:5 moderadamente caliente de éter seco:acetonitrilo (40 ml). Después de permanecer en reposo durante una noche, se filtró el hemisuccinato deseado (1,65 g) y se secó, p.f. 195-197°C (descomposición). Se obtuvo una cantidad adicional de material (0,1 g) a partir de las aguas madres cuando se dejaron las mismas en reposo para una adición ulterior durante 24 horas más. Encontrado (porcentaje) C, 69,9; H, 7,8; N, 2,4, C₃₃H₄₉NO₇ requiere C, 70,0; H, 7,65; N, 2,5; 3460 (OH), 1760 y 1733 en cm⁻¹. 60

Ejemplo B: Síntesis de Hemiglutarato de Buprenorfina

65 Una solución de buprenorfina (2,1 g, 0,0045 moles) y anhídrido glutárico (1,6 g, 0,014 moles) en éter:acetonitrilo 3:5 (50 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 5 días, durante cuyo tiempo precipitó la sal de ácido glutárico de

hemiglutarato de buprenorfina como un sólido blanco denso. El sólido se separó por filtración y se lavó con éter seco (40 ml). Este lavado dio la sal como un sólido cristalino blanco (1,4 g), punto de fusión 160-161,5°C. La sal se disolvió en una cantidad mínima de metanol frío (12 ml), y se añadió luego exceso de éter seco (60 ml) seguido por HCl etéreo. Esto dio como resultado la precipitación de un sólido blanco que se separó por filtración y se lavó con éter seco. La recrystalización en metanol/éter dio el hemiglutarato de buprenorfina puro como el hidrocloreto-monohidrato (0,9 g), punto de fusión 214-215°C (descomposición). Encontrado (porcentaje) C 63,85; H 7,75; N 2,08, $C_{34}H_{47}NO_7(HCl)(H_2O)$ requiere C 64,18; H 7,92; N 2,20; 3340 (OH), 1750 y 1720 en cm^{-1} .

Ejemplo C: Síntesis de Hemiadipato de Buprenorfina

Se disolvió buprenorfina (96 g, 0,2 moles) en tetrahidrofurano recién secado. Se añadió a esto ácido adípico (129,2 g, 0,8 moles) y DCCI (100 g, 0,48 moles). La mezcla se agitó durante 6 días, y se añadieron luego cantidades adicionales de ácido adípico (30 g) y DECI (25 g). Esta mezcla de reacción se agitó durante 3 días. Después de dicho tiempo, se detuvo la agitación y se dejó sedimentar la mezcla durante 3 días. Los sólidos se separaron por filtración y después de ello se eliminó el disolvente del material soluble. La disolución en una cantidad mínima de metanol, seguida por la adición de etanol/HCl proporcionó el hidrocloreto sólido de hemiadipato de buprenorfina (86 g), que se purificó por recrystalización en etanol. El material purificado tenía un punto de fusión de 270-272°C (descomposición). Encontrado (porcentaje) C, 66,49; H, 8,12; N, 2,23; Cl, 5,53, $C_{35}H_{50}NO_7Cl$ requiere C, 66,49; H, 7,97; N, 2,22; Cl, 5,61; 3440 (OH) 1762 y 1739 en cm^{-1} .

Método Alternativo: A una solución agitada de 4-dimetilaminopiridina (1,232 g, 0,010 moles, catalizador de acilación) en tetrahidrofurano (1,5 l, THF) se añadió buprenorfina base libre (93,534 g, 0,20 moles) seguida por ácido adípico (239,952 g, 1,64 moles). La suspensión se agitó durante 20 minutos y se añadió dicitclohexilcarbodiimida (45,409 g, 0,22 moles) durante aproximadamente 30 minutos mientras se mantenía la temperatura interna entre 16 y 21°C con refrigeración por agua fría. Se continuó la agitación durante una noche. El precipitado insoluble (en su mayor parte dicitclohexilurea) se separó por filtración a vacío y se lavó con más THF. El disolvente se separó a vacío del filtrado (960 ml recuperados). El precipitado (principalmente ácido adípico) se separó por filtración y se lavó con un poco más de THF, y se secó al aire. Los filtrados combinados se agitaron a la temperatura ambiente y se trataron con ácido clorhídrico concentrado (20,606 g, 0,20 moles). El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con THF y se secó al aire. Este producto bruto se cristalizó en etanol/diclorometano con filtración en caliente y separación de los disolventes a vacío para concentrar la suspensión. El sólido se separó por filtración, se lavó con etanol y se secó para dar hidrocloreto de hemiadipato de buprenorfina (87,525 g). La identidad del material se confirmó por asignación total del espectro NMR 1H y ^{13}C y por comparación de estos espectros con los espectros NMR de hidrocloreto de buprenorfina.

Ejemplo D: Síntesis de Hemi-3-metilglutarato de Buprenorfina

Una solución de buprenorfina (6,8 g, 0,0146 moles) y anhídrido 3-metilglutárico (5,13 g, 0,04 moles) se agitó en una mezcla 3:5 de éter seco:acetonitrilo (160 ml) durante 2 días a la temperatura ambiente, después de cuyo tiempo la TLC (SiO_2 , metanol/acetato de etilo/amoníaco de 0,880, 25:74,5:0,5) demostró que quedaba una cantidad significativa de buprenorfina. Se añadió una cantidad adicional de anhídrido, y se continuó la agitación durante 24 horas más. La mezcla de reacción se vertió en éter seco (600 ml), y se añadió luego HCl etéreo. El precipitado resultante se filtró y se cristalizó en metanol/éter. Esto dio hidrocloreto de hemi-3-metilglutarato de buprenorfina hidratado como un sólido blanco cristalino (4,5 g). El sólido se recrystalizó 3 veces más para dar 1,8 g, punto de fusión 213-216°C (descomposición). Encontrado (porcentaje) C 63,73; H 8,16; N 2,10; $C_{35}H_{47}NO_6(HCl)(H_2O)$ requiere C 64,65; H 8,06; N 2,15.

Ejemplo E: Síntesis de Hemi-3,3-dimetilglutarato de Buprenorfina

A una solución de buprenorfina (7,05 g, 0,15 moles) en una mezcla 1:3 de éter seco/benceno (200 ml) se añadió hidruro de sodio (0,72 g, 0,015 moles, dispersión al 50% en aceite). Después de agitar a la temperatura ambiente durante 0,5 horas, se añadió anhídrido 3,3-dimetilglutárico (4,26 g, 0,03 moles). Se continuó la agitación durante 7 horas, después de cuyo tiempo se añadió una cantidad adicional de hidruro de sodio (0,72 g, 0,05 moles) y anhídrido 3,3-dimetilglutárico (4,0 g, 0,028 moles). Después de 2 días a la temperatura ambiente, se evaporó a sequedad la mezcla y se añadió metanol (20 ml). La solución se eluyó en una columna de sílice utilizando acetato de etilo/0,05% de amoníaco de densidad 0,880. Las tres primeras fracciones contenían buprenorfina pura; las fracciones restantes estaban constituidas por el hemioéster deseado. Se combinaron las fracciones, se disolvieron en una cantidad mínima de metanol (10 ml) y se añadió un exceso de éter seguido por HCl etéreo. El sólido que precipitó se separó por filtración y se recrystalizó 5 veces en etanol/éter para dar hidrocloreto de hemi-3,3-dimetilglutarato de buprenorfina como un sólido blanco cristalino (1,5 g), punto de fusión 216-219°C (descomposición). Encontrado (porcentaje) C, 66,39; H, 8,50; N, 2,16; $C_{36}H_{51}NO_7(HCl)$ requiere C, 66,91; H, 8,11; N, 2,17; 3300 (OH), 1730 y 1720 en cm^{-1} .

Ejemplo F: Síntesis de Hemidiglicolato de Buprenorfina

Una solución de buprenorfina (6,8 g, 0,0146 moles) y anhídrido diglicólico (5,1 g, 0,044 moles) en una mezcla 3:5 de éter seco:acetonitrilo (100 ml) se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. Se añadió HCl etéreo seguido

por éter seco (500 ml), produciéndose un precipitado blanco denso, que se separó por filtración, se lavó con éter seco y se secó. Dos recristalizaciones en etanol/éter dieron hemidiglicolato de buprenorfina como el hidrocloreto monohidratado (4,5 g) punto de fusión 186-189°C (descomposición). Encontrado (porcentaje) C, 62,04; H, 7,73; N, 2,10; $C_{33}H_{45}NO_8(HCl)(H_2O)$ requiere C, 62,10; H, 7,78; N, 2,19; 1780, 1760 y 1720 en cm^{-1} .

5

Ejemplo G: Síntesis de Hemidiglicolato de Buprenorfina

Se preparó anhídrido tiodiglicólico de acuerdo con el método de Morrill et al. J. Proc. Chem., 26, 4103 (1961). Se agitaron ácido tiodiglicólico (32,4 g, 0,216 moles) y tricloruro de fósforo (9,2 g, 5,5 ml, 0,065 moles) a 55°C en cloroformo (40 ml) hasta que cesó el desprendimiento de HCl gaseoso. La mezcla se calentó luego a reflujo durante 1 hora, después de lo cual se añadió una cantidad adicional (4,6 g, 2,9 ml, 0,033 moles) de tricloruro de fósforo. Después de la adición, precipitó un aceite y se continuó el calentamiento a reflujo durante 1 hora más. La solución clorofórmica caliente se separó luego del aceite por decantación y se dejó aparte para enfriarla. Se depositó un sólido blanco cristalino, que se filtró y se secó (24,6 g). Una TLC (SiO₂, cloroformo/metanol 4:1) exhibió un componente principal, más una cantidad muy pequeña del di-ácido de partida. Una solución de buprenorfina (6,8 g, 0,0146 moles) y anhídrido tiodiglicólico (11,6 g, 0,088 moles) en una mezcla 3:5 de éter seco:acetonitrilo (160 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 6 horas. Precipitó un aceite y se paró la agitación. La mezcla se dejó en reposo durante 48 horas. Se formó un sólido blanco, que se separó por filtración y se disolvió en metanol caliente (25 ml). Se añadió éter seco (500 ml) seguido por HCl etéreo. Precipitó un sólido blanco (6,4 g). Una porción de 2,5 g de éste se recristalizó en metanol/éter para dar el hidrocloreto de hemidiglicolato de buprenorfina monohidratado deseado (2,1 g), punto de fusión 225-226°C (descomposición). Encontrado (porcentaje) C, 60,50; H, 7,30; N, 2,03; $C_{33}H_{45}NO_7S(HCl)(H_2O)$ requiere C, 60,57; H, 7,39; N, 2,14; 3300 (OH), 1745, y 1710 en cm^{-1} .

10

15

20

Ejemplo H: Síntesis de Hemiiminodiacetato de Buprenorfina

25

Se recogió la sal de dicitohexilamina del ácido N-benciloxycarboniliminodiacético en una mezcla de 10% ácido cítrico y acetato de etilo y se agitó enérgicamente. Se añadió ácido cítrico sólido hasta que se aclararon las dos capas; la capa de acetato de etilo se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó utilizando MgSO₄ y se evaporó para dar un aceite amarillo. Una porción de éste se hizo reaccionar a 0°C con una cantidad equimolar de N,N'-dicitohexilcarbodiimina en cloruro de metileno durante 1 hora, y luego a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó por filtración dicitohexilurea y el cloruro de metileno se evaporó para dar el anhídrido como un sólido blanco. La recristalización en acetato de etilo/éter de petróleo dio anhídrido N-benciloxycarboniliminodiacético como un sólido blanco cristalino. 1800, 1770, 1680 en cm^{-1} .

30

35

Una solución de anhídrido N-benciloxycarboniliminodiacético (5,9 g, 0,25 moles) y buprenorfina (4,3 g, 0,009 moles) en una mezcla 3:5 de éter seco:acetonitrilo (102 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas. Precipitó hemi-N-benciloxycarboniliminodiacetato de buprenorfina y se separó por filtración, después de lo cual se lavó con éter (7,2 g), punto de fusión 133-137°C (descomposición). Encontrado (porcentaje) C 66,64; H, 7,44; N, 4,29; $C_{41}H_{52}N_2O_9(H_2O)$ requiere C, 67,00; H, 7,41; N, 3,81). 3400 (OH), 1770 y 1700 en cm^{-1} .

40

45

50

Se disolvió hemi-N-benciloxycarboniliminodiacetato de buprenorfina (2,0 g, 0,0028 moles) en tetrahydrofurano seco (100 ml) y se añadió Pd al 10% sobre carbón vegetal (0,25 g). La suspensión se agitó a la temperatura ambiente y se borboteó a su través hidrógeno gaseoso. Después de 4 horas, la TLC demostró que quedaba muy poco material de partida. Se secó por filtración el Pd/C y se añadió éter seco (600 ml) al filtrado. Se añadió HCl etéreo y, después de raspar un lado del matraz, se precipitó un sólido blanco. Se separó éste por filtración y se secó a vacío sobre pentóxido de fósforo. El sólido (1,2 g) era relativamente insoluble en etanol, pero muy soluble en metanol. Después de lavarlo con etanol, el producto se disolvió en metanol (se separó por filtración una pequeña cantidad de sólido insoluble) y se añadió éter. Esto dio un sólido blanco cristalino, que se separó por filtración (0,25 g). La TLC (SiO₂, CM20) mostró un producto principal más un pequeña cantidad de buprenorfina como contaminante. Dos recristalizaciones más en metanol/éter dieron un dihidrocloruro de hemiiminodiacetato de buprenorfina monohidratado purificado (0,1 g), punto de fusión 214°C. Encontrado (porcentaje) C, 58,96; H, 7,59; N, 3,17; $C_{33}H_{46}N_2O_7(2HCl)(H_2O)$ requiere C, 58,83; H, 7,48; N, 4,16). 3450 (OH), 1770 y 1630 en cm^{-1} .

Ejemplo I: Síntesis de 3-(3-carbometiloxipropionil)-buprenorfina

55

Se agitó hemisuccinato de buprenorfina (2,1 g) (véase Ejemplo A) en metanol (50 ml) y se trató con exceso de diazometano etéreo (recién destilado). Después de separación de metanol, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se filtró a través de una columna de alúmina (grado I; 9" x 1") el filtrado se evaporó y el residuo se cristalizó en éter/éter de petróleo ligero, dando 1,58 g de un material que tenía un punto de fusión de 119,5-121°C; encontrado (porcentaje) C, 70,3; H, 7,8; N, 2,5; $C_{33}H_{45}NO_7$ requiere C, 70,45; H, 7,8; N, 2,4; 3440 (OH), 1766, y 1750 en cm^{-1} .

60

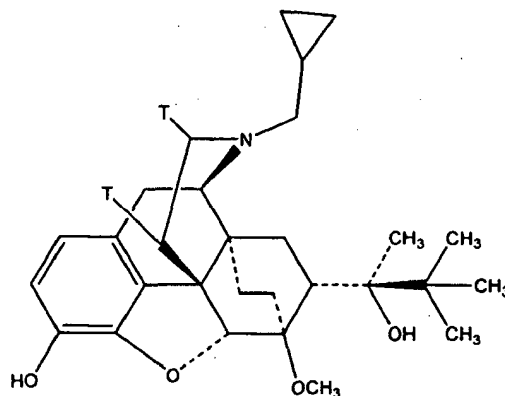
La sal hidrocloreto se preparó con HCl/éter, punto de fusión 254-254,5°C. Encontrado (porcentaje) C, 66,0; H, 7,8; N, 2,4; Cl, 5,9; $C_{34}H_{45}NO_7(HCl)$ requiere C, 66,3; H, 7,5; N, 2,3; Cl, 5,57). 3450 (OH), 1763, 1735 y 1618 en cm^{-1} .

Ejemplo J: Farmacocinética *in vitro*

65

La hidrólisis *in vitro* de los hemi-ésteres de buprenorfina se midió en plasma o sangre de diversas especies (para los resultados, véase la TABLA 1 siguiente)

- 5 a. Productos radioquímicos: Se prepararon hemi-ésteres de buprenorfina radiomarcados a partir de [15,16-³H] buprenorfina **18** utilizando los métodos de esterificación arriba descritos, v.g., por reacción de **18** con el anhídrido apropiado para dar el hemi-éster deseado. Las actividades específicas variaban en el intervalo de 20-800 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$.



10 Estructura de [15,16-³H] buprenorfina **18**; T = tritio

- 15 b. Sangre y plasma: Se obtuvo la sangre de humanos voluntarios, perros Beagle o babuinos por punción venosa y de otras especies por punción cardiaca terminal. Se recogió la sangre en tubos de plástico heparinizados y, en caso requerido, se obtuvo plasma por centrifugación (3000 g, 10 minutos). El plasma, si no se utilizó inmediatamente, se guardó a -20°C.

- 20 c. Incubaciones *in vitro*: Se realizaron estudios a 37°C por medio de un baño de agua agitado mediante sacudidas y controlado termostáticamente. Las muestras de plasma o sangre (con o sin tampón añadido) se dejaron calentar a 37°C en tubos de vidrio cónicos antes de iniciar las incubaciones por adición de una parte alícuota adecuada (3-30 μl) de una solución acuosa del hidrocloreto de hemi-éster. Las incubaciones se llevaron a cabo con una concentración inicial de 0,1-30 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

25 En diversos momentos durante la incubación, se separaron partes alícuotas de plasma o sangre (100 μl) en tubos de plástico Eppendorf, se congelaron rápidamente en un baño de hielo seco sólido/acetona y se añadió metanol (100 μl). Los tubos se aislaron enérgicamente y se centrifugaron luego en una centrífuga Eppendorf 3200 (1 minuto) después de lo cual se cromatografió el sobrenadante como se describe a continuación.

- 30 d. Cromatografía en Capa Fina: La TLC se realizó sobre placas de gel de F₂₅₄ sílice Merck E60 (espesor 0,25 mm). Se utilizaron los sistemas de disolvente siguientes:

i. Cloroformo/metanol 20:1 (v/v) que contenía 0,5% v/v de NH₄OH (densidad relativa 0,88).

35 ii. Acetato de etilo/metanol 75:25 (v/v) que contenía 1% v/v de NH₄OH (densidad relativa 0,88).

40 Los sobrenadantes metanólicos descritos anteriormente se aplicaron al origen de placas de 20 x 5 cm, se secaron y se eluyeron en el sistema apropiado. Muestras marcadoras auténticas de éster y buprenorfina se co-cromatografiaron para ser visualizadas más tarde utilizando luz U.V. de onda corta. Después de la elución, la sílice se separó como zonas de 1 cm en viales de centelleo y se agitó con 2 ml de agua y 5 ml de ES299 (Packard) o centelleante de base similar. Los viales se sometieron a recuento respecto a ³H (como cpm) en un espectrómetro de centelleo Packard 2450 o Intertechnique SL4221.

- 45 e. Tratamiento de los Resultados: Los resultados del radiocromatograma se expresaron como éster intacto que quedaba como porcentaje de la radiactividad total recuperada. Los resultados se presentaron gráficamente en papel hemi-logarítmico frente al tiempo y se obtuvieron valores de hemi-vida de primer orden a partir de las líneas rectas obtenidas.

- f. Resultados: los resultados se muestran en la TABLA 1.

50 **TABLA 1. Valores de primer orden de hemi-vida *in vitro* para hemiadipato de buprenorfina en plasma y sangre tamponada de diversas especies**

Especie	Concentración inicial de éster (µg/ml)	t ½ plasma (horas)	t ½ sangre tamponada (horas)
Humano	3,0	4,3 - 4,8	7,5 - 9,6
	0,25	3,3 - 4,8	--
Perro	3	24	4,6
Babuino	3	5	--
Rata	3	0,4	0,18
Cobayo	3	0,16	0,10
Conejo	3	0,07	0,03
Ratón	3	0,03	0,02

Estos resultados se demuestran que el hemi-adipato de buprenorfina sobrevive en plasma y libera buprenorfina a lo largo de un periodo de tiempo prolongado.

5 Ejemplo K: Farmacocinética en vivo

Se realizaron determinaciones de niveles de plasma de buprenorfina y hemi-ésteres de buprenorfina en perros Beagle después de administración oral de hemi-adipato de buprenorfina y hemi-glutarato de buprenorfina, utilizando un método de análisis basado en cromatografía de gases/espectrometría de masas (gc/ms).

10 a. Administración en vivo: Se seleccionaron perros Beagle para modelizar los parámetros farmacocinéticos de la actividad de esterasa, que es responsable de la hidrólisis en vivo de los hemi-ésteres a buprenorfina. La elección se hizo después de un estudio extenso en vitro de varios ésteres en sangre entera y plasma de varias especies animales en comparación con sangre y plasma humanos. Se encontró que la sangre de especies de roedores - rata, ratón, cobayo y conejo - con actividad alta de esterasa, hidrolizaba rápidamente los hemi-ésteres, mientras que las especies superiores - perro y babuino - se comportaban como la sangre humana realizando una hidrólisis mucho más lenta (véase TABLA 1). Por ello, se eligió el perro como el animal experimental preferido.

20 Para el hemi-éster adipato, se repitió la investigación farmacocinética a una dosis mucho más alta (63 mg/kg) administrada por vía oral a perros Beagle en comparación con una dosis equivalente (50 mg/kg) de la buprenorfina parental.

25 b. Toma de muestras y almacenamiento de la sangre: se tomaron muestras de sangre (2 ml) por punción venosa a 0,5, 1, 2, 5, 8 y 24 horas después de la administración de la dosis. Con objeto de minimizar cualquier posible hidrólisis de los hemi-ésteres, las muestras de sangre se guardaron en hielo inmediatamente después de su recogida, se separó el plasma en una centrífuga refrigerada, se transfirió a tubos ordinarios, y se guardó a -20°C hasta su ensayo.

30 c. Métodos analíticos

Para buprenorfina libre

35 Todas las operaciones de extracción y derivatización se llevaron a cabo en material de vidrio silanizado por tratamiento con trimetilclorosilano (TMCS) al 5% en tolueno.

40 Se mezcló plasma (0,25 ml) en un tubo de centrifuga cónico de 15 ml con 10 µl (1 µg) del estándar interno, N-n-propilnorbuprenorfina en metanol. Se añadió dietil-éter AR redestilado (5 ml), se mezcló enérgicamente el tubo durante 1 minuto y se centrifugó a 2000 rpm durante 10 minutos. Se transfirió la capa de éter a un tubo limpio y se repitió el proceso con 4 ml de éter. Las capas etéreas combinadas se evaporaron a sequedad en una corriente de N₂ y los tubos que contenían los residuos extraídos se pusieron en un desecador sobre pentóxido de fósforo durante 16-24 h para eliminar las trazas de agua. Se añadieron a los tubos secos tolueno (AR redestilado) (20 µl), trietilamina en tolueno (0,1 M, 20 µl) y anhídrido heptafluorobutírico (HFBA, 10 µl). Después de mezcladura concienzuda durante 1 minuto, se dejó en reposo la solución durante 15 minutos a la temperatura ambiente. Se añadió tampón de fosfato (0,5 M, pH 6,0, 50 µl) para hidrolizar cualquier HFBA sin reaccionar y el tubo se mezcló durante 30 segundos. Después de centrifugar a 2000 rpm durante 10 minutos, se recogió una porción (5 µl) de la fase orgánica superior para gc/ms.

Para Buprenorfina Total.

50

Se mezcló plasma (0,25 ml) en un tubo de centrifuga cónico de 15 ml con 10 μ l (1 μ g) de solución estándar interna y tampón glicina-hidróxido de sodio (lavado con éter, 0,2 M, pH 10,4, 0,25 ml). Después de mezclar durante 30 segundos, se paró el tubo y se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 18 horas a fin de hidrolizar cualquier cantidad de adipato de buprenorfina inalterada.

Después de la hidrólisis, la muestra de plasma se transfirió a un tubo Clin-Elut™ (tipo CE1003, Scientific Marketing Associates, Londres), y se dejó adsorber en el lecho. Se vertieron 3 porciones de dietil-éter redistilado (3 x 5 ml) en el tubo, y se recogieron en un tubo de centrifuga cónico limpio. Se evaporó el éter en una corriente de nitrógeno gaseoso y se transfirió el tubo a un desecador sobre pentóxido de fósforo.

Se añadieron tolueno (10 μ l) y heptafluorobutirilimidazol (HFBI, 20 μ l) al residuo seco, se mezclaron durante un minuto y se dejaron en reposo a la temperatura ambiente durante 15 minutos. La mixtura de reacción se evaporó a sequedad a la temperatura ambiente bajo nitrógeno y el residuo se trató con tolueno (30 μ l). Se tomó una porción de este extracto para gc/ms.

Curva de Calibración

Se realizó cada día una curva de calibración preparada a partir de soluciones stock antes del análisis durante el día de la totalidad de las muestras tomadas de 3 perros que recibieron la misma dosis. Para las dosis de 0,4 y 4,0 mg/kg, el intervalo de calibración era de 2 a 20 ng/0,25 ml de plasma, y para la dosis de 40 mg/kg 5-50 ng/0,25 ml. Se construyeron curvas de calibración similares a lo largo del proceso de hidrólisis. Se construyeron gráficas de ratio de altura de pico frente a cantidad de buprenorfina añadida para análisis de cada día, y se utilizaron para cuantificar los resultados a partir de las muestras procesadas durante dicho día.

d. Instrumentación

Se realizó una cromatografía de gases/espectroscopia de masas (gc/ms) combinada utilizando un cromatógrafo de gases Pye 104 acoplado por un separador de chorro de acero inoxidable de dos etapas a un espectrómetro de masas LKB 2091. La columna de vidrio (1 m x 4 mm de diámetro interior) estaba rellena con 3% OV-1 sobre Gas-Chrom Q™ (mallas 100-120) JJ's Chromatography, Kings Lynn) acondicionado durante una noche a 300°C. La tasa de flujo del gas portador helio era 30 ml/minuto. Las temperaturas de operación para la columna de cromatografía de gases, el separador y la fuente de iones eran 290°C, 280°C, y 290°C, respectivamente. Se utilizaron un voltaje de ionización de 20 eV y una corriente de captura de 50 μ A.

La monitorización selectiva de iones de m/e 562 (pico base del derivado estándar interno HFB) se realizó por conmutación rápida del voltaje de aceleración utilizando el accesorio LKB 2091-710 M.I.D. La constante de calibración de voltaje 3,5 KV para m/e 562 era 52620. Otros parámetros de operación de la M.I.D. eran como sigue: ajuste de ganancia del pre-amplificador 3, ajuste de voltaje del multiplicador 800, duración pico 64 segundos y ganancia de M.I.D. dentro del intervalo de 10 a 500. Las señales procedentes de los canales monitorizados se registraron en un registrador oscilográfico SE 3006 UV con una velocidad de gráfico de 1 cm/minuto. Se calcularon Las ratios de altura de pico de los iones y se hizo referencia a la línea de calibración diaria para cuantificación.

e. Resultados

FIG. 3A es un gráfico que muestra las concentraciones medias en plasma (en ng/ml) de hemiadipato de buprenorfina y el producto de hidrólisis buprenorfina en función del tiempo después de administración oral (deglución) de una dosis de 63 mg/kg de hemiadipato de buprenorfina a un primer grupo de perros Beagle; y FIG. 3B es un gráfico que muestra las concentraciones medias en plasma (en ng/ml) de buprenorfina en función del tiempo después de administración oral (deglución) de una dosis de 50 mg/kg de hemiadipato de buprenorfina a un segundo grupo de perros Beagle. Esto es una repetición de los resultados descritos anteriormente (véanse las FIGS. 1A y 1B), utilizando sólo una dosis mucho mayor (63 mg/kg, FIG. 3A) administrada por vía oral a perros Beagle en comparación con una dosis aproximadamente equivalente (50 mg/kg, FIG. 3B) de la buprenorfina parental. Como ocurría en el caso de la dosis inferior, los niveles en plasma del éster intacto (éster no hidrolizado) eran sustancialmente mayores que los de la buprenorfina liberada, y las concentraciones en plasma del éster intacto se mantenían durante 6 horas. El nivel pico de buprenorfina a partir del éster se alcanzó después de 1 hora y era aproximadamente el doble del nivel pico alcanzado a partir de la buprenorfina no esterificada.

El perfil farmacocinético de una dosis oral elevada de hemi-adipato de buprenorfina administrada diariamente durante 28 días a perros Beagle se muestra en FIG. 4. El día 28, los niveles en plasma de buprenorfina liberada a partir del éster se mantuvieron durante más de 24 horas, mientras que los niveles de éster intacto disminuían rápidamente al cabo de 2 horas. Perros macho y perros hembra exhibían estos perfiles, aunque no eran cualitativamente equivalentes.

Estos perfiles farmacocinéticos muestran que el hemi-adipato de buprenorfina tiene una biodisponibilidad oral mayor que la que puede obtenerse a partir de buprenorfina sola. A las elevadas dosis que se utilizan en el tratamiento del abuso de opiáceos, se espera que la duración de acción de los hemi-ésteres (o sales de los mismos) descritos en

esta memoria será mayor que la que puede alcanzarse por una dosis equivalente de buprenorfina, como se refleja en los niveles plasmáticos sostenidos del hemi-adipato arriba descritos. Adicionalmente, se espera que los niveles pico en plasma de los hemi-ésteres (o sales de los mismos) descritos en esta memoria se alcanzarán significativamente más tarde que los alcanzados por una dosis equivalente de buprenorfina.

5

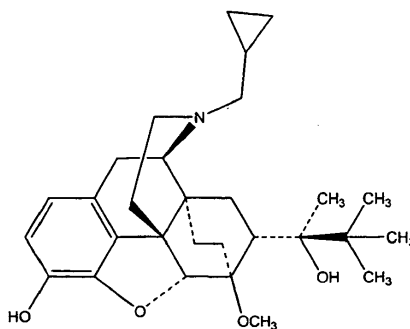
OTRAS REALIZACIONES

Debe entenderse que si bien la invención se ha descrito en asociación con la descripción detallada de la misma, la descripción que antecede tiene por objeto ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que está definido por el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas, y modificaciones están dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes.

10

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de Estructura I, o sales de los mismos:



I

5

en donde R₁ es

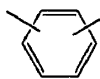
- (1) C₁-C₁₀ alquilo de cadena lineal o ramificada, sustituido opcionalmente con un anillo aromático,
 (2) -(CH₂)_pCH=CH(CH₂)_p-, en donde cada p es independientemente un número entero de 0 a 4,
 o (3) -(CH₂)_nX(CH₂)_n-, en donde cada n es un número entero de 0 a 2, X es O, S, NH, N(COOCH₂Ph),

10

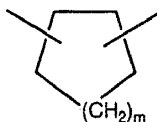


que tiene sustitución 1,2-, 1,3-, ó 1,4-, en donde Y es O, S o NH,

15



que tiene sustitución 1,2-, 1,3-, ó 1,4-, o



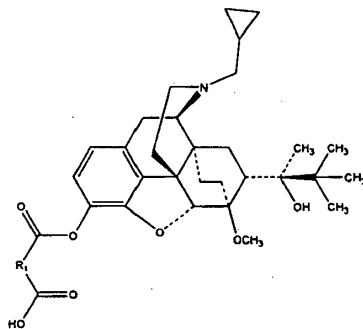
20

en el cual m es un número entero de 1 a 4;
 y en donde R₂ es H o C₁-C₆ alquilo de cadena lineal o ramificada.

- 25 2. Compuestos de la reivindicación 1, en donde R₁ se selecciona del grupo constituido por -CH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂OCH₂-, -CH₂SCH₂-, -CH₂NHCH₂-, y
 -CH₂N(COOCH₂Ph)CH₂-.

30

3. Compuestos de la reivindicación 1 ó 2, en donde R₂ es H.
 4. Compuestos de Estructura IA, o sales de los mismos:



IA

en donde R₁ es

- (1) C₁-C₁₀ alquilo de cadena lineal,
 (2) C₁-C₈ alquileo de cadena lineal sustituido con 1 a 4 grupos metilo o un grupo fenilo,
 o (3) -(CH₂)_pCH=CH(CH₂)_p-, en donde cada p es independientemente un número entero de 0 a 3.

5. Compuestos de la reivindicación 4, en donde R₁ es C₂-C₅ alquilo de cadena lineal.

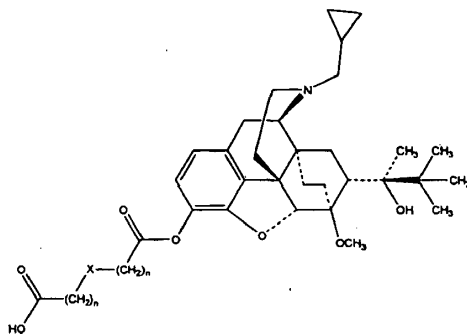
6. Compuestos de la reivindicación 5, en donde R₁ se selecciona del grupo constituido por -CH₂CH₂CH₂-,
 -CH₂CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde R₁ es -CH₂CH₂CH₂-.

8. El compuesto de la reivindicación 6, en donde R₁ es -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

9. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R₁ es -CH₂CH(CH₃)CH₂- o -CH₂C(CH₃)₂CH₂-.

10. Compuestos de Estructura II, o sales de los mismos:

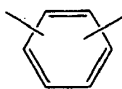


II

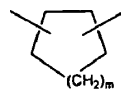
en donde cada n es un número entero de 0 a 2, y X es O, S, NH, N(COOCH₂Ph),



que tiene sustitución 1,2-, 1,3-, ó 1,4-, en la cual Y es O, S, o NH,



que tiene sustitución 1,2-, 1,3-, ó 1,4-, o



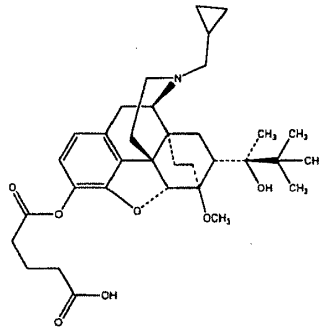
en la cual m es un número entero de 1 a 4.

11. Compuestos de la reivindicación 10, en donde cada n es 1.

12. Compuestos de la reivindicación 11, en donde X es S, NH, o N(COOCH₂Ph).

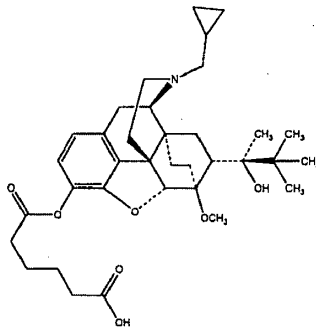
13. El compuesto de la reivindicación 11, en donde X es O.

14. El compuesto de la Estructura IA1, o sales del mismo:



IA1

15. El compuesto de la Estructura **IA2**, o sales del mismo



IA2

- 5
16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, 4, 10, 14 ó 15.
17. Uno o más compuestos de la reivindicación 1, 4, 10, 14 ó 15 en una cantidad terapéuticamente eficaz para
10 uso en el tratamiento del abuso y/o la dependencia de opiáceos en un individuo.
18. Uno o más compuestos para uso de acuerdo con la reivindicación 17 en donde los compuestos se administran por vía oral o sublingual.
- 15 19. Uno o más compuestos de la reivindicación 1, 4, 10, 14 ó 15 en una cantidad terapéuticamente eficaz para uso en el alivio del tratamiento del dolor moderado a severo en un individuo.
- 20 20. Derivados del grupo hidroxilo fenólico de buprenorfina que incluyen un resto unido al oxígeno del grupo hidroxilo fenólico anterior, incluyendo el resto un grupo ácido carboxílico terminal o una sal del mismo.
21. Compuesto de la Estructura **I**, **IA**, **II**, **IA1** o **IA2** para uso como medio de liberación de una carga terapéutica de buprenorfina en un paciente.

Farmacocinética de buprenorfina y hemi-adipato de buprenorfina después de administración oral a perros

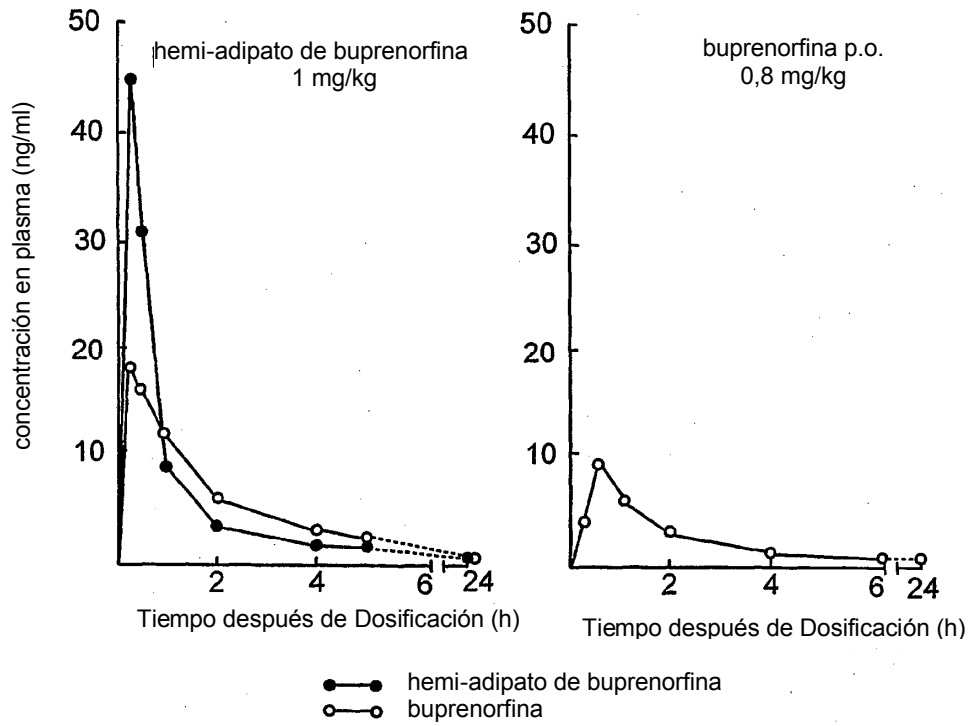


FIG. 1A

FIG. 1B

Farmacocinética de buprenorfina y hemi-glutarato de buprenorfina después de administración oral a perros

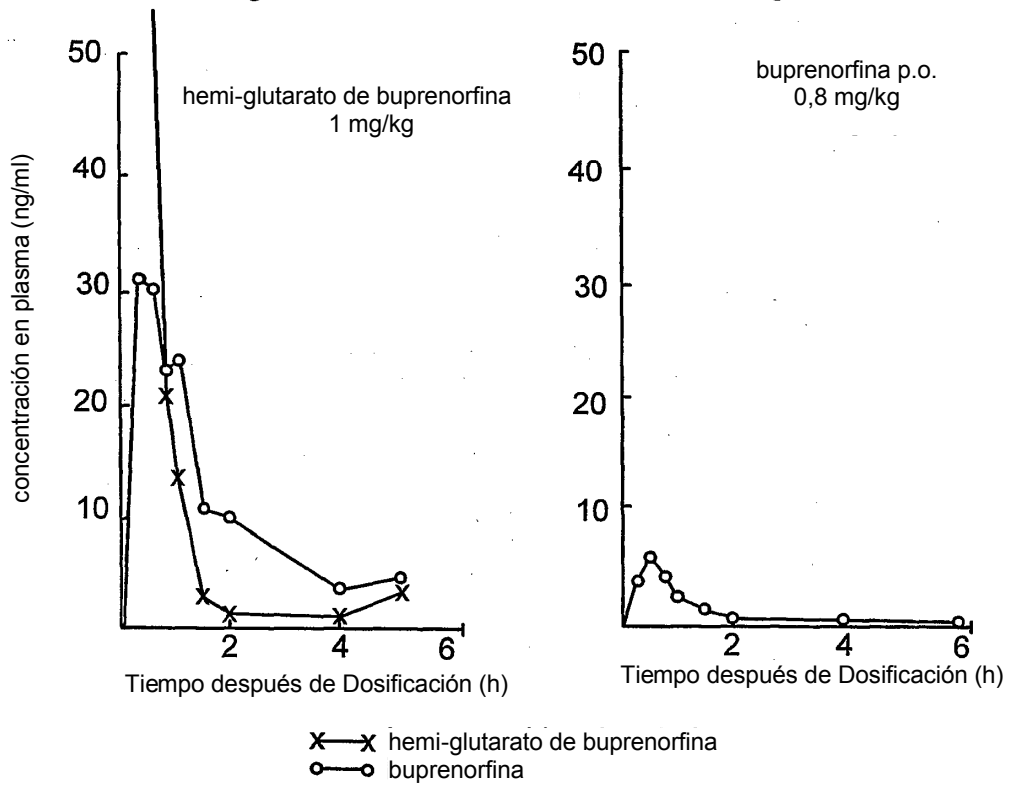


FIG. 2A

FIG. 2B

Farmacocinética de buprenorfina y hemi-adipato de buprenorfina después de administración oral a perros

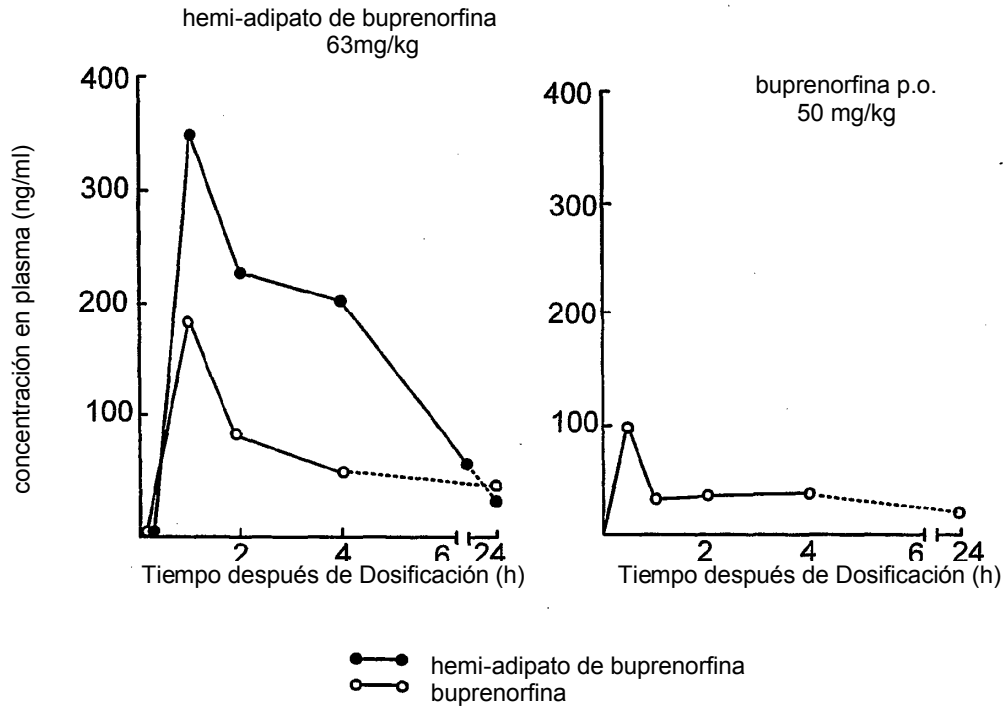


FIG. 3A

FIG. 3B

Niveles de buprenorfina en plasma el día 28 en perros después de recibir dosis orales de 40 mg/kg de hemi-adipato de buprenorfina

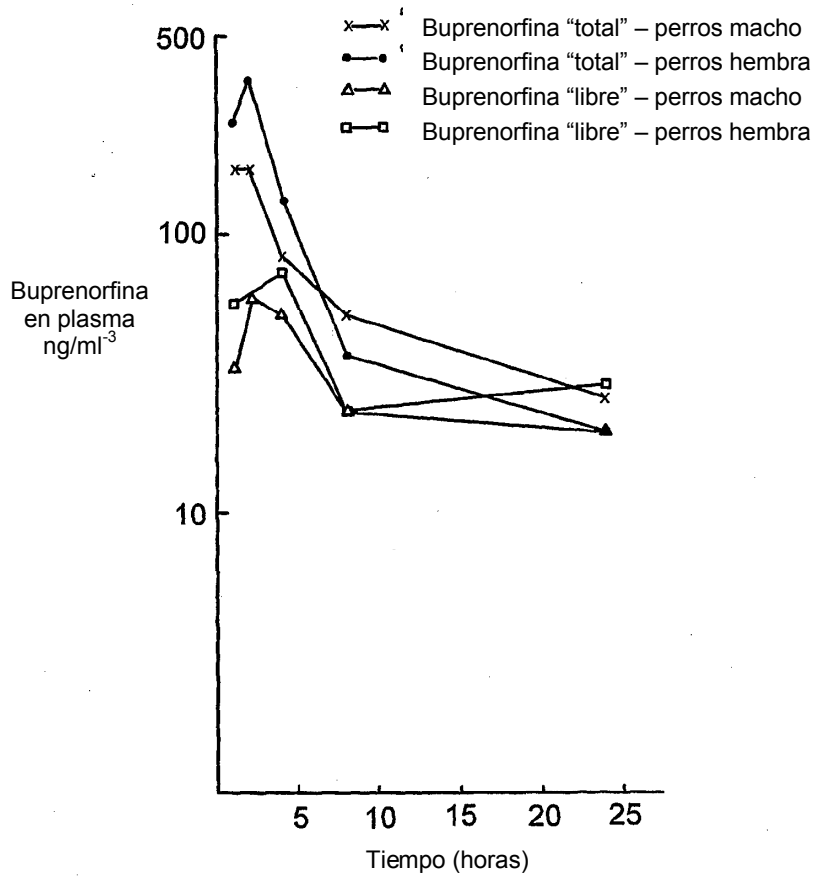


FIG. 4