



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2291380 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 489/08 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)

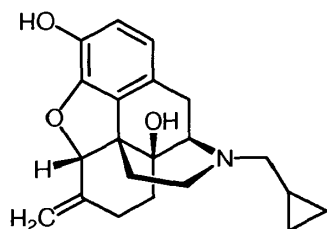
Patentstyret

- | | | |
|------|--|---|
| (21) | Oversettelse publisert | 2012.01.30 |
| (80) | Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet: | 2011.09.07 |
| (86) | Europeisk søknadsnr: | 09733923.8 |
| (86) | Europeisk innleveringsdag | 2009.04.23 |
| (87) | Den europeiske søknadens Publiseringsdato | 2011.03.09 |
| (30) | Prioritet | 2008.04.24 EP 08155094 |
| (84) | Utpekte stater | AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR |
| | Utpekte samarbeidende stater | AL BA RS |
| (73) | Innehaver | Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 302340 Beerse, Belgia |
| (72) | Oppfinner | GUILLAUME, Michel, Joseph, Maurice, André, Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30B-2340 Beerse, Belgia
GAEKENS, Tim, Janssen Pharmaceutica NVTurnhoutseweg 30B-2340 Beerse, Belgia |
| (74) | Fullmektig | Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge |

-
- | | | |
|------|-----------------------|---|
| (54) | Benevnelse | Nalmefenprolegemidler |
| (56) | Anførte publikasjoner | EP-A- 0 615 756 B1, HAHN, ELLIOT F. ET AL: "Narcotic antagonists. 4. Carbon-6 derivatives of N-substituted noroxymorphones as narcotic antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 18(3), 259-62 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1975, XP002500023, WO-A-03/070191 B1 |

Den foreliggende oppfinnelse angår ester-promedikamenter av nalmefen med formel (1), farmasøytiske preparater omfattende disse forbindelser, kjemiske fremgangsmåter for fremstilling av disse forbindelser og anvendelse av dem ved behandling av stoffmisbrukslidelser så som alkoholmisbruk og alkoholavhengighet, og impuls-

kontrollidelser så som spillegalskap og sykelig kjøpetrang. Nalmefen er en opioidreseptorantagonist som har vært tilgjengelig i mange år som "Revex"-injeksjon for bruk ved reversering av opioidvirkninger og for opioid-overdose. Nalmefen er også beskrevet i litteraturen for behandling av stoffmisbrukslidelser så som alkoholavhengighet og -misbruk, og impulskontrollidelser så som spillegalskap og sykelig kjøpetrang. Det har IUPAC-navnet 17-syklopropylmetyl-4,5a-epoksy-6-metylenmorfinan-3,14-diol og har følgende struktur:



I Arch. Gen. Psychiatry, 56, 719 - 724 (1999) beskrives en dobbeltblind, placebokontrollert studie for alkoholavhengighet hvor frivillige ble administrert oralt 20 eller 80 mg doser daglig i 12 uker av nalmefen for å evaluere sikkerhet og styrke.

I Alcoholism : Clinical og Experimental Research, 31, 1179 - 1187 (2007) beskrives en fleresteders, randomisert, dobbeltblind studie med drankere som ble instruert til å ta 10 til 40 mg nalmefen oralt når de følte at de måtte begynne å drikke. Studien konkluderte med at nalmefen synes å være effektiv og sikker for å redusere kraftig drikking.

I EP-0250796 beskrives alifatiske, aromatiske, karbonat-, karbamat- og sulfonaterpromedikamenter av et antall 3-hydroksymorfinaner som er fri for bitter smak og derfor egnet for bruk til oral administrasjon, så som bukkal, nasal eller sublingual administrasjon.

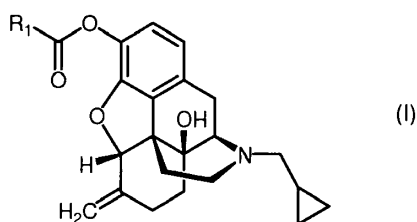
I WO-03/070191 beskrives en fikleresistent transdermal avleveringsinnretning omfattende et opioid for bruk ved behandling eller forhindring av smerte. Den beskrevne avleveringsinnretning omfatter også en acylopioidantagonist som frigjøres når en misbruker fikler med innretningen i et forsøk på å ta ut opioidet fra innleveringsinnretningen. Opioidantagonisten vil derved dempe eller hindre de euforiske virkninger av opioidet.

Uheldigvis vil de kommersielt anvendte formuleringer av nalmefen gi terapeutisk effektive nivåer i plasma bare i et begrenset tidsintervall. Langtidsvirkende doseringsformer av nalmefen ville vært verdifulle ved terapi og ville øke pasientens

brukeropplevelse, hvilket er svært viktig ved behandling av stoffmisbrukslidelser og impulskontrollidelser.

Det er nå funnet at nalmefenpromedikamentforbindelsene med formel (I) gir terapeutisk relevante nivåer av nalmefen i plasma over en lengre tidsperiode. Når forbindelsen med formel (I) administreres intramuskulært, kan de gi terapeutisk relevante nivåer av nalmefen i plasma over en periode på flere uker og opp til flere måneder. Når forbindelsene med formel (I) administreres oralt, kan det også gi terapeutisk relevante nivåer av nalmefen i plasma i en periode på flere dager.

Denne foreliggende oppfinnelse angår en forbindelse med formel (I)



innbefattende enhver stereokjemisk isomer form derav, hvor

R^1 er C_{6-16} -alkyl eller C_{8-12} -alkylamino;

eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, eller et solvat derav.

Som anvendt i de foregående definisjoner:

C_{8-12} -alkyl definerer rettkjedede og forgrenede mettede hydrokarbonradikaler som har fra 8 til 12 karbonatomer, som f.eks. oktyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl og lignende;

C_{6-16} -alkyl definerer rettkjedede og forgrenede mettede

hydrokarbonradikaler som har fra 6 til 16 karbonatomer, som f.eks. heksyl, heptyl, oktyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl, tridecyl, tetradecyl, pentadecyl, og heksadecyl og lignende; C_{13-16} -alkyl definerer rettkjedede og forgrenede mettede hydrokarbonradikaler som har fra 13 til 16 karbonatomer, som for eksempel tridecyl, tetradecyl, pentadecyl og heksadecyl, og lignende.

Betegnelsen "stereokjemisk isomere former" anvendt ovenfor, definerer alle mulige isomere former som forbindelsene med formel (I) kan ha. Så sant annet ikke er nevnt eller angitt vil den kjemiske betegnelse av forbindelsene gjelde blandingen av alle mulige stereokjemiske isomere former, hvor blandingene inneholder alle diastereomerer og enantiomerer med den grunnleggende molekylstrukturen. Nærmere bestemt kan stereogene sentra ha R- eller S-konfigurasjon. Det er åpenbart at stereokjemisk isomere former av forbindelsene med formel (I) er ment å ligge innen rammen for denne oppfinnelse.

Den absolutte stereokjemiske konfigurasjon av forbindelsene med formel (I) og av mellomproduktene anvendt ved fremstillingen av disse, kan lett bestemmes av

fagfolk på området ved å anvende velkjente metoder som for eksempel røntgendiffraksjon.

De farmasøytisk akseptable syreaddisjonssaltene nevnt ovenfor er ment å omfatte de terapeutisk aktive ikke-toksiske former av syreaddisjonssalter som forbindelsene med formel (I) er i stand til å danne. Disse farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter kan hensiktsmessig oppnås ved å behandle baseformen med en slik hensiktsmessig syre. Hensiktsmessige syrer omfatter for eksempel uorganiske syrer som hydrohalogensyrer, for eksempel saltsyre eller hydrogenbromsyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og lignende syrer, eller organiske syrer som for eksempel eddiksyre, propansyre, hydroksyeddiksyre, melkesyre, pyruvinsyre, oksalsyre (dvs. etandisyre), malonsyre, ravsyre (dvs. butandisyre), maleinsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, syklaminsyre, salicylsyre, p-aminosalicylsyre, pamoinsyre og lignende syrer.

Motsatt kan saltformene bli omdannet ved behandling med en passende base til den fri baseformen.

Forbindelsene med formel (I) kan eksistere både i usolvatert og solvatert form. Betegnelsen "solvat" anvendes her for å beskrive en molekyllassosiasjon omfattende en forbindelse ifølge oppfinnelsen og ett eller flere farmasøytisk akseptable løsningsmiddel-molekyler, for eksempel vann eller etanol. Betegnelsen "hydrat" anvendes når løsningsmidlet er vann. Et promedikament er et farmakologisk stoff (legemiddel) som administreres i en inaktiv (eller vesentlig mindre aktiv) form. Så snart det er administrert, blir promedikamentet metabolisert in vivo til sitt aktive utgangsmedikament. Promedikamenter er ofte anvendelige fordi de i noen situasjoner kan være enklere å administrere enn det opprinnelige medikamentet. De kan for eksempel være biotilgjengelige ved oral administrasjon mens utgangsmedikamentet ikke er det. Promedikamentet kan også ha forbedret løselighet i farmasøytiske preparater sammenlignet med utgangsmedikamentet, eller det kan vise seg å ha økt palatibilitet eller være enklere å formulere.

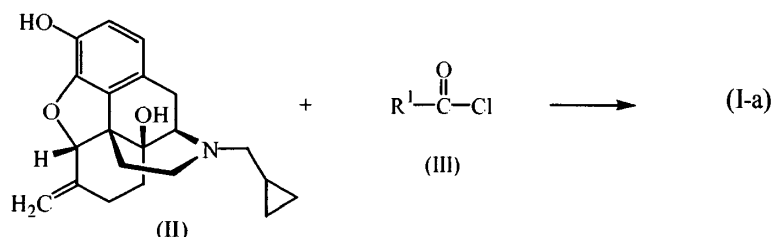
I en utførelsesform angår den foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel (I) hvor R^1 er C_{13-16} -alkyl eller C_{8-12} a-alkylamino.

I en annen utførelsesform angår den foreliggende oppfinnelse de forbindelser med formel (I) hvor én eller flere av følgende begrensninger gjelder:

1. a) R^1 er C_7 -alkyl, C_9 -alkyl, C_{11} -alkyl eller C_{15} -alkyl; eller
2. b) R^1 er n-heptyl, n-nonyl, n-undecyl eller n-pentadecyl; eller
3. c) R^1 er C_{10} alkylamino; eller
4. d) R^1 er n-decylamino.

Forbindelser med formel (I-a), definert som forbindelser med formel (I) hvor R^1 representerer C_6 - C_{16} -alkyl, kan bli fremstilt ved forestringsmetoder kjent i faget ved å

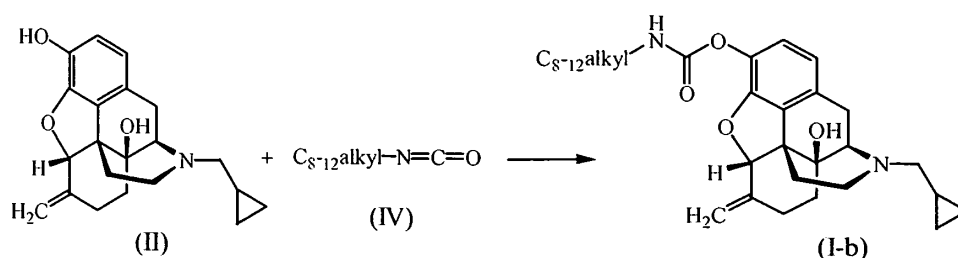
omsette nalmefen (II) med et acylhalogenid som har formel (III) i nærvær av en base for å fange opp syren frigjort under reaksjonen. R¹-substituenten i acylhalogenidet med formel (III) er definert som C₆-C₁₆-alkyl.



5

Forbindelser med formel (I-b), definert som forbindelser med formel (I) hvor R¹ representerer C₈-C₁₂-alkylamino, kan fremstilles ved å omsette nalmefen (II) med et isocyanat som har formel (IV).

10



Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse viser fordelen ved å være en langtidsvirkende opioidreseptorantagonist for anvendelse ved behandling av stoff-
misbrukslidelser så som alkoholmisbruk og alkoholavhengighet og impulskontroll-
lidelser så som spillegalskap og sykelig kjøpetrang. Dette kan bevises for eksempel ved
å måle nivåene i plasma etter intramuskulær administrasjon til hunder, slik som
demonstrert i eksempel C.1.

15

Også oral administrasjon av en promedikamentforbindelse med formel (I) har
demonstrert at nivåene av nalmefen i plasma kan måles selv etter mer enn 8 dager etter
administrasjon av en promedikamentforbindelse med formel (I), sammenlignet med
noen få timer når nalmefen som sådan blir administret oralt.

20

Følgelig tillater forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse administrasjon
med relativt store tidsintervaller, for eksempel flere dager, uker og opp til flere
måneder, hvor det aktuelle tidspunkt for administrasjon avhenger av den anvendte
forbindelsens fysiske natur, administrasjonsruten, sammensetningen av den
farmasøytiske doseringsform og tilstanden hos pasienten som skal bli behandlet.
Følgelig tillater de foreliggende forbindelser en mer effektiv terapi: den vedvarende
frigivelse av nalmefen gjør det lettere å opprettholde en stabil plasmakonsentrasjon på
et ikke-toksisk, terapeutisk effektivt nivå og administrasjonsruten forsterker bruker-

25

30

vennligheten for pasienten som skal bli behandlet med den foreskrevne medikasjon. I henhold til dette kan forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse bli anvendt som et medikament som har en vedvarende frigivelse, eller som et vedvarende frigivende medikament.

5 Med uttrykket "terapeutisk relevante" eller "terapeutisk effektive" nivåer av nalmefen i plasma menes at plasmanivået av nalmefen (fritt nalmefen frigjort fra pro-medikamentet med formel (I) ifølge den foreliggende oppfinnelse) bør være over ca. 0,1 ng/ml.

De foreliggende forbindelser med formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, eller et solvat derav, kan derfor anvendes som en medisin, 10 spesielt kan det anvendes som en medisin for behandling av stoffmisbrukslidelser så som alkoholmisbruk og alkoholavhengighet, og impulskontrollidelser så som spillgalskap og sykkelig kjøpetrang. Forbindelsen med formel (I) kan også bli anvendt som en medisin for å minske alkoholtrang og -forbruk hos alkoholavhengige pasienter, og 15 til reduksjon av alkoholforbruk hos alkoholavhengige pasienter.

Den foreliggende oppfinnelse angår også anvendelse av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for fremstilling av et medikament for behandling av stoffmisbrukslidelser så som alkoholmisbruk og alkoholavhengighet, og impulskontrollidelser så som spillegalskap og sykkelig kjøpe- 20 trang..

Videre tilveiebringes med den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for behandling av stoffmisbrukslidelser eller impulskontrollidelser hos en pattedyrpasient, som omfatter å administrere til et pattedyr med behov for slik behandling en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk 25 akseptabelt salt derav. Stoffmisbrukslidelser innbefatter alkoholavhengighet og alkoholmisbruk. Impulskontrollidelser innbefatter spillegalskap og sykkelig kjøpetrang.

Termen "behandle" og "behandling" anvendt her, refererer til kurativ, palliativ og profylaktisk behandling, innbefattende å reversere, mildne, inhibere utviklingen av, eller forhindre sykdommen, lidelsen eller tilstanden som termen gjelder for, eller ett 30 eller flere symptomer på slik sykdom, lidelse eller tilstand.

I tillegg tilveiebringes med den foreliggende oppfinnelse farmasøytiske preparater omfattende minst én farmasøytisk akseptabel bærer og en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel (I).

For å fremstille de farmasøytiske preparater ifølge denne oppfinnelse, blir en 35 effektiv mengde av den bestemte forbindelsen, i form av fri base eller syreaddisjonssalt, som den aktive ingrediens kombinert i intim blanding med minst én farmasøytisk akseptabel bærer, hvor bæreren kan ha en lang rekke former avhengig av preparatets form ønsket for administrasjon. Det er ønskelig at disse farmasøytiske sammen-

setninger er i form av en enhetsdose som er egnet fortrinnsvis for oral administrasjon, rektal administrasjon, perkutan administrasjon eller parenteral injeksjon.

For eksempel ved fremstilling av preparater i oral doseringsform kan det benyttes hvilke som helst av de vanlige flytende farmasøytiske bærere, så som for eksempel vann, glykoler, oljer, alkoholer og lignende i tilfellet orale flytende preparater så som suspensjoner, siruper, eliksirer og oppløsninger; eller faste farmasøytiske bærere så som stivelses, sukkere, kaolin, smøremidler, bindemidler, desintegrerende midler og lignende i tilfellet pulvere, piller, kapsler og tabletter. Fordi de er lette å administrere representerer tabletter og kapsler den mest fordelaktige formen for oral enhetsdose, og i dette tilfelle anvendes selvsagt farmasøytiske bærere. For parenterale injeksjonspreparater vil den farmasøytiske bærer hovedsakelig omfatte sterilt vann, selv om andre ingredienser kan være innbefattet for å forbedre oppløseligheten av den aktive ingrediensen. Injiserbare oppløsninger kan fremstilles for eksempel ved å anvende en farmasøytisk bærer som omfatter en saltvannsoppløsning, en glukose-løsning eller en blanding av begge. Injiserbare suspensjoner kan også fremstilles ved å anvende hensiktsmessige flytende bærere, suspensjonsmidler og lignende. I preparater som er egnet for perkutan administrasjon kan den farmasøytiske bærer eventuelt omfatte et penetreringsforsterkende middel og/eller et egnet fuktemiddel, eventuelt kombinert med mindre andeler av egnede additiver som ikke leder til noen signifikant skadelig virkning på huden. Additivene kan bli valgt for å underletter administrasjonen av den aktive ingrediens på huden og/eller for å hjelpe til med å fremstille de ønskede preparater. Disse topiske preparater kan bli administrert på forskjellige måter, for eksempel som et transdermalt plaster direkte på området, eller som en salve. Addisjonssalter av forbindelsene med formel (I) er på grunn av at de har større vannløselighet enn den korresponderende baseform, åpenbart mer egnet ved fremstillingen av vandige preparater.

Det er særlig fordelaktig å formulere de farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen i enhetsdoseform for lettere administrasjon og jevnere dosering. "Enhetsdoseform" anvendt her, refererer til fysisk diskrete enheter som er egnet som enhetsdoser, hvor hver enhet inneholder en forutbestemt mengde aktiv ingrediens beregnet på å frembringe den ønskede terapeutiske virkning sammen med den påkrevde farmasøytiske bærer. Eksempler på slike enhetsdoseformer er tabletter (innbefattende tabletter med skår eller overtrukne tabletter), kapsler, piller, pulverpakker, oblater, injiserbare oppløsninger eller suspensjoner, teskjeenheter, spiseskjeenheter og lignende, og segregerte multipler derav.

For oral administrasjon kan de farmasøytiske preparater ifølge den foreliggende oppfinnelse være i form av faste doseringsformer, for eksempel tabletter (både svelgbare og tyggbare former), kapsler eller med gelovertrekk, fremstilt på konvensjonell måte med farmasøytisk akseptable eksipienser og bærere så som bindemidler (for

eksempel pregelagenisert maisstivelse, polyvinylpyrrolidon, hydroksypropylmetylcellulose og lignende), fyllstoffer (for eksempel laktose, mikrokrystallinsk cellulose, kalsiumfosfat og lignende), smøremidler (for eksempel magnesiumstearat, talk, silika og lignende), desintegrerende midler (for eksempel potetstivelse, natriumstivelse-glykolat og lignende), fuktemidler (for eksempel natriumlaurylsulfat) og lignende. Slike tabletter kan også være overtrukket med fremgangsmåter som er vel kjent i faget.

Flytende preparater for oral administrasjon kan være i form av for eksempel oppløsninger, siruper eller suspensjoner, eller de kan være formulert som et tørt produkt for blanding med vann og/eller en annen egnet væskebærer før bruk. Slike flytende preparater kan fremstilles på konvensjonell måte, eventuelt med andre farmasøytisk akseptable additiver så som suspensjonsmidler (for eksempel sorbitol-sirup, etylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose eller hydrogenerte spise fett), emulgeringsmidler (for eksempel lecitin eller akasia), vannfrie bærere (for eksempel mandelolje, oljeestere eller etylalkohol), søtningsmidler, smaksstoffer, maskeringsmidler og preservativer (for eksempel metyl- eller propyl-p-hydroksybenzoater eller sorbinsyre).

Farmasøytisk akseptable søtningsstoffer som er anvendelige i de farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen omfatter fortrinnsvis minst ett intenst søtningsstoff så som aspartam, acesulfam-kalium, natriumsykamat, alitam, et dihydrokalkon-søtningsstoff, monellin, steviosid-sukralose (4,1',6'-triklor-4,1',6'-trideoksygalaktosukrose) eller fortrinnsvis sakkarin, natrium- eller kalsiumsakkaring, og eventuelt minst ett massesøtningsstoff så som sorbitol, mannitol, fruktose, sukrose, maltose, isomalt, glukose, hydrogenert glukosesirup, xylitol, karamell eller honning. Intense søtningsstoffer anvendes hensiktsmessig i lave konsentrasjoner. For eksempel når det gjelder natriumsakkarin, kan konsentrasjonen være i området fra ca. 0,04 % til 0,1 % (vekt/volum) av sluttformuleringen. Massesøtningsstoffer kan effektivt anvendes i større konsentrasjoner i området fra ca. 10 % til ca. 35 %, fortrinnsvis fra ca. 10 % til 15 % (vekt/volum).

De farmasøytisk akseptable smaksstoffene som kan maskere den bitre smaken på ingrediensene i lavdoseformuleringer er fortrinnsvis fruktsmaker så som kirsebær-, bringebær-, solbær- eller jordbærsmak. En kombinasjon av to smaksstoffer kan gi svært gode resultater. I høydoseformuleringer kan sterkere farmasøytisk akseptable smaksstoffer være påkrevet, så som karamell, sjokolade, "Mint Cool", "Fantasy" og lignende. Hvert smaksstoff kan være til stede i sluttpreparatet i en konsentrasjon i området fra 0,05 % til 1 % (vekt/volum). Kombinasjoner av de sterke smaksstoffene anvendes med fordel. Fortrinnsvis anvendes en smak som ikke gjennomgår noen endring eller tap av smak og/eller farge under omstendighetene ved formuleringen.

Forbindelsene med formel (I) kan bli formulert for parenteral administrasjon ved injeksjon, hensiktsmessig instravenøs, intramuskulær eller subkutan injeksjon, for

eksempel ved bolusinjeksjon eller kontinuerlig intravenøs infusjon. Formuleringer for injeksjon kan foreligge i form av enhetsdose, for eksempel i ampuller, eller flerdose-beholdere, innbefattende et tilsatt preservativ. De kan være i slike former som suspensjoner, oppløsninger eller emulsjoner i oljebaserte eller vandige vehikler, og kan
 5 inneholde formuleringsmidler så som isotoniserings-, suspensjons-, stabiliserings- og/eller dispergeringsmidler. Alternativt kan den aktive ingrediens være til stede i pulverform for blanding med en egnet vehikkel, for eksempel sterilt pyrogenfritt vann, før bruk. Formuleringer for intramuskulær eller subkutan administrasjon er av særlig interesse. Slike farmasøytiske preparater bør forårsake liten eller ingen irritasjon eller
 10 inflammasjon av vev på injeksjonsstedet. Egnede løsningsmidler er for eksempel sesamolje eller migliol.

Forbindelsene med formel (I) kan også bli formulert i rektalpreparater så som stikkpiller eller retensjonsenema, som for eksempel inneholder konvensjonelle stikkpillebaser så som kakaosmør og/eller andre glyserider.

15

Ekseperimentell del

Eksempel B.1

Palmitoylchlorid (16,3 ml, 53,2 mmol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 30 minutter ved romtemperatur til en omrørt blanding av nalmefenhydrogenklorid (20,0 g, 1,0 ekvivalent), toluen (400 ml, 20 ml/g) og trietylamin (16,3 ml, 2,2 ekvivalenter) under inert atmosfære. Omrøring ved romtemperatur pågikk i 16 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen vasket med vann (400 ml, 20 ml/g). Etter faseseparasjon ble det organiske lag tørket med magnesiumsulfat, filtrert og filtratet ble konsentrert under
 25 redusert trykk. Utbytte: 30,8 g (95 %).

NMR:

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,08 - 0,16 (m, 2 H) 0,43 - 0,53 (m, 2 H) 0,81 - 0,89 (m, 4 H) 1,14 - 1,42 (m, 26 H) 1,53 (dt, $J=12,78$, 3,65, 3,46 Hz, 1 H) 1,59 -
 30 1,67 (m, $J=7,55$, 7,55, 7,55, 7,55 Hz, 2 H) 1,96 (td, $J=12,02$, 3,65 Hz, 1 H) 2,07 (dt, $J=13,66$, 3,08, 2,90 Hz, 1 H) 2,24 (td, $J=12,53$, 4,91 Hz, 1 H) 2,35 (t, $J=6,04$ Hz, 2 H) 2,43 - 2,49 (m, 1 H) 2,54 (t, $J=7,43$ Hz, 2 H) 2,53 - 2,61 (m, 1 H) 2,62 - 2,68 (m, 1 H) 3,03 (dd, $J=12,09$, 6,55 Hz, 2 H) 4,80 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H) 4,91 (br. s., 1 H) 4,96 (s, 1 H) 5,05 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H) 6,66 (d, $J=8,06$ Hz, 1 H) 6,77 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H)

35

LC-MS :

R-MS (ES^+): Beregnet for $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{NO}_4^+$: 578,4209, Funnet: 578,4199.

Elementæranalyse:

Anal. beregnet for $C_{37}H_{55}NO_4$: C : 76,91; H : 9,59; N : 2,42, Funnet: C : 77,01; H : 9,96; N : 1,89.

5 Eksempel B.2

En suspensjon av nalmefenhydrogenklorid (20,0 g, 53,2 mmol), toluen (400 ml, 20 ml/g), trietylamin (8,9 ml, 1,2 ekvivalent) og decylisocyanat (13,3 ml, 1,2 ekvivalent) ble refluxert i 16 timer. Ytterligere tre porsjoner med decylisocyanat ble tilsatt (henholdsvis 2,2 ml, 0,2 ekvivalent; 2,2 ml, 0,2 ekvivalent og 4,4 ml, 0,4
10 ekvivalent) i løpet av de neste 24 timer med reflux. Etter at reaksjonsblandingen var avkjølt til romtemperatur ble den vasket med vann (400 ml, 20 ml/g). Det organiske lag ble tørket med magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk. Residuet ble rensert ved kolonnekromatografi (Silica 60Å 25-40µg, 100 % etylacetat), utbytte 17,4 g (63 %) av forbindelsene (2).

15

NMR:

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,06 - 0,17 (m, 2 H) 0,41 - 0,53 (m, 2 H) 0,78 - 0,91 (m, 4 H) 1,22-1,31 (m, 16 H) 1,40 - 1,48 (m, 2 H) 1,52 (dt, $J=12,78$, 3,56 Hz, 1 H) 1,97 (td, $J=11,96$, 3,53 Hz, 1 H) 2,06 (dt, $J=13,60$, 3,53 Hz, 1 H) 2,23 (td, $J=12,46$, 5,04 Hz, 1 H) 2,35 (dd, $J=6,29$, 3,78 Hz, 2 H) 2,43 - 2,49 (m, 1 H) 2,56 (dd, $J=18,88$, 5,79 Hz, 1 H) 2,65 (dd, $J=11,71$, 4,15 Hz, 1 H) 2,97 - 3,08 (m, 4 H) 4,79 (d, $J=1,51$ Hz, 1 H) 4,90 (s, 1 H) 4,94 (s, 1 H) 5,10 (d, $J=1,01$ Hz, 1 H) 6,62 (d, $J=8,06$ Hz, 1 H) 6,75 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H) 7,63 (t, $J=5,67$ Hz, 1 H)
20

25 **LC-MS :**

HR-MS (ES^+): Beregnet for $C_{32}H_{47}N_2O_4^+$: 523,3536, Funnet: 523,3517.

Elementæranalyse:

Anal. Beregnet for $C_{32}H_{46}N_2O_4$: C, 73,53; H, 8,87; N, 5,36, Funnet: C, 74,73; H, 9,45; N, 5,58.
30

Eksempel B.3

Oktanoylklorid (2,27 ml, 13,3 mmol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 30 ved romtemperatur til en omrørt blanding av nalmefenhydroklorid (5 g, 1,0 ekvivalent),
35 toluen (100 ml, 20 ml/g) og trietylamin (4,08 ml, 2,2 ekvivalenter) under inert atmosfære. Omrøring ved romtemperatur pågikk i 16 timer. Det ble tilsatt ekstra oktanoylklorid med 0,15 ml (0,07 ekvivalent). Oppløsningen ble omrørt i ytterligere fire timer ved romtemperatur for å oppnå fullstendig omsetning. Deretter ble reaksjonsblandingen vasket med vann (400 ml, 20 ml/g). Etter fase-separasjon ble det organiske

lag tørket med magnesiumsulfat, filtrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk, hvilket ga 5,98 g (96 %) av forbindelse (3).

NMR:

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,02 - 0,18 (m, 2 H) 0,38 - 0,55 (m, 2 H) 0,76 - 0,94 (m, 4 H) 1,18 - 1,41 (m, 10 H) 1,53 (dt, *J*=12,78, 3,30 Hz, 1 H) 1,58 - 1,70 (m, 2 H) 1,96 (td, *J*=12,09, 3,78 Hz, 1 H) 2,07 (dt, *J*=13,72, 3,15, 3,02 Hz, 1 H) 2,24 (td, *J*=12,59, 5,04 Hz, 1 H) 2,31 - 2,40 (m, 2 H) 2,45 - 2,50 (m, 1 H) 2,54 (t, 2 H) 2,53 - 2,61 (m, 1 H) 2,65 (dd, *J*=11,83, 4,28 Hz, 1 H) 3,03 (dd, *J*=12,09, 6,55 Hz, 2 H) 4,80
10 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 5,03 (br, s., 1 H) 4,96 (s, 1 H) 5,05 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H) 6,66 (d, *J*=8,31 Hz, 1 H) 6,76 (d, *J*=8,06 Hz, 1 H)

LC-MS:

HRMS (ES⁺): Beregnet for C₂₉H₃₉NO₄⁺: 466,2957, Funnet: 466,2967.

15

Eksempel B.4

Decanoylchlorid (2,77 ml, 13,3 mmol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 30 ved romtemperatur til en omrørt blanding av nalmefenhydroklorid (5 g, 1,0 ekv.), toluen (100 ml, 20 ml/g) og trietylamin (4,08 ml, 2,2 eq.) under inert atmosfære Omrøring ved
20 romtemperatur pågikk i 16 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen vasket med vann (400 ml, 20 ml/g). Etter fase-separasjon ble det organiske lag tørket med magnesiumsulfat, filtrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk, utbytte 6,31 g (96 %) av forbindelse (4).

25 NMR:

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,09 - 0,15 (m, 2 H) 0,43 - 0,52 (m, 2 H) 0,82 - 0,89 (m, 4 H) 1,15 - 1,42 (m, 14 H) 1,53 (dt, *J*=12,84, 3,40 Hz, 1 H) 1,63 (quin, *J*=7,30 Hz, 2 H) 1,96 (td, *J*=12,09, 3,78 Hz, 1 H) 2,07 (dt, *J*=13,60, 3,27 Hz, 1 H) 2,24 (td, *J*=12,53, 5,16 Hz, 1 H) 2,30 - 2,40 (m, 2 H) 2,44 - 2,49 (m, 1 H) 2,54 (t, *J*=7,55
30 Hz, 2 H) 2,53-2,61 (m, 1 H) 2,65 (dd, *J*=11,83, 4,28 Hz, 1 H) 3,03 (dd, *J*=12,09, 6,55 Hz, 2 H) 4,96 (br, s., 1 H) 4,80 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 4,97 (s, 1 H) 5,05 (d, *J*=1,51 Hz, 1 H) 6,66 (d, *J*=8,06 Hz, 1 H) 6,75 - 6,78 (m, 1 H).

LC-MS:

35 HRMS (ES⁺): Beregnet for C₃₁H₄₃NO₄⁺: 494,3270, Funnet: 494,3265.

Eksempel B.5

Dodecanoylchlorid (3,12 ml, 13,3 mmol) ble tilsatt dråpevis i løpet av 30 ved romtemperatur til en omrørt blanding av nalmefenhydroklorid (5 g, 1,0 ekv.), toluen

(100 ml, 20 ml/g) og trietylamin (4,08 ml, 2,2 eq.) under inert atmosfære. Omrøring ved romtemperatur pågikk i 16 timer. . Deretter ble reaksjonsblandingen vasket med vann (400 ml, 20 ml/g). Etter fase-separasjon ble det organiske lag tørket med magnesiumsulfat, filtrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk, utbytte 6,36 g (92 %) av forbindelse (5).

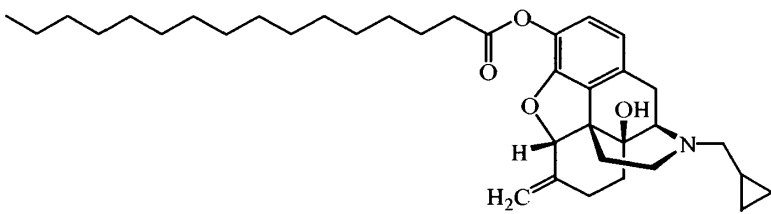
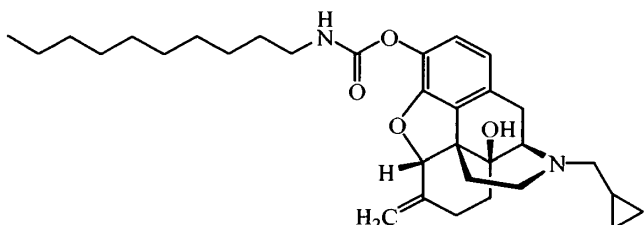
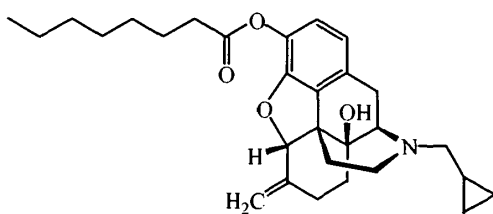
NMR:

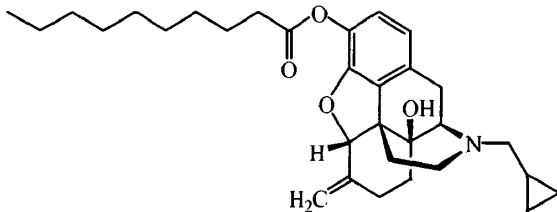
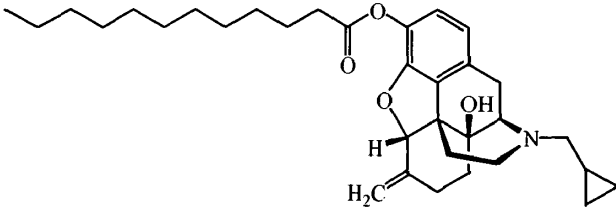
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,08 - 0,16 (m, 2 H) 0,44 - 0,51 (m, 2 H) 0,81 - 0,89 (m, 4 H) 1,15 - 1,42 (m, 18 H) 1,53 (dt, *J*=12,78, 3,30 Hz, 1 H) 1,63 (quin, *J*=7,43 Hz, 2 H) 1,96 (td, *J*=12,09, 3,53 Hz, 1 H) 2,06 (dt, *J*=13,60, 3,15 Hz, 1 H) 2,24 (td, *J*=12,46, 5,04 Hz, 1 H) 2,29 - 2,40 (m, 2 H) 2,45 - 2,49 (m, 1 H) 2,53 (t, *J*=7,68 Hz, 2 H) 2,53 - 2,60 (m, 1H) 2,65 (dd, *J*=11,96, 4,41 Hz, 1 H) 3,03 (dd, *J*=11,96, 6,67 Hz, 2 H) 4,99 (br, s., 1 H) 4,80 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 4,96 (s, 1 H) 5,05 (d, 1 H) 6,66 (d, *J*=8,06 Hz, 1 H) 6,76 (d, *J*=8,06 Hz, 1 H)

LC-MS:

HRMS (ES⁺): Beregnet for C₃₃H₄₇NO₄⁺: 522,3583, Funnet: 522,3590.

Tabell F-1: Sluttforbindelser


forbindelse (1)

forbindelse (2)


forbindelse (3)

forbindelse (4)

forbindelse (5)

C.1. PK-studier in vivo med hund (IM-injeksjon); nivåer av nalmefen i plasma

En enkelt intramuskulær dose av nalmefen, forbindelse (1) eller forbindelse (2), i en konsentrasjon på 20 mg nalmefen-ekvivalent/ml i sesamolje eller i migliol ble gitt til 3 hunder pr. formulering i en dose på 1 mg nalmefen-ekvivalent/kg kroppsvekt.

Referansen var en umiddelbart frigivende formulering (IR) av nalmefen i en konsentrasjon på 0,40 mg/ml i saltvann, dosert som en enkelt dose ved intramuskulær administrasjon (IM) ved 0,002 mg nalmefen-ekvivalent/kg kroppsvekt.

Blodprøver ble tatt over en periode på 27 døgner etter gitt dose med pro-medikamentformuleringene og over 48 timer etter gitt dose med umiddelbart frigivende formulering av nalmefen. Blodprøver ble behandlet for å oppnå plasma. Plasmaprøver ble analysert individuelt med hensyn på nalmefen ved hjelp av en kvalifisert LC-MS/MS-metode.

Analyse av farmakokinetiske data ble utført på individuelle plasmakonsentrasjonsprofiler ved ikke-oppdelt farmakokinetisk analyse ved anvendelse av validert programvare "WinNonlin"-software (v. 4.0,1 a).

Resultater:

Plasmaprofilene for nalmefen (ng/ml) etter gitt intramuskulær (IM) dose av forbindelse (1) eller av IR-formuleringen med nalmefen som sådan, er vist på figur 1. Plasmakonsentrasjon av nalmefen var kvantifiserbar opp til 20 dager etter gitt dose av forbindelse (2) og opp til 27 dager etter gitt dose av forbindelse (1).

C.2. PK-studier in vivo med hund (oral administrasjon); nivåer av nalmefen i plasma

Doser på 10 mg/kg eller 20 mg/kg kroppsvekt av en forbindelse med formel (I) eller nalmefen som sådan i en oppløsning av 20 % HP- β -CD (hydroksypropyl- β -syklodekstriner) ble anvendt og oralt administrert til hunder.

Blodprøver ble tatt over en periode på 192 timer etter oral administrasjon. Blodprøver ble behandlet for å oppnå plasma. Plasmaprøver ble analysert individuelt med hensyn på nalmefen ved hjelp av en kvalifisert LC-MS/MS-metode.

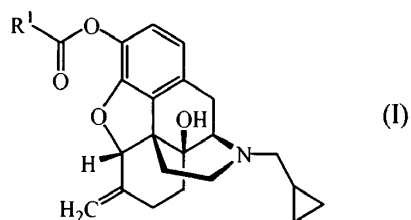
Konsentrasjon av nalmefen i plasma var kvantifierbar opp til 192 timer etter gitt dose av forbindelse (2).

Beskrivelse av tegninger

Figur 1 viser plasmakonsentrasjonen av nalmefen (ng/ml) ble målt over en periode på 28 dager etter IM-administrasjon av en formulering omfattende nalmefen og forbindelse (1).

P a t e n t k r a v

1. Forbindelse med formel (I)



innbefattende enhver stereokjemisk isomerform derav, hvor

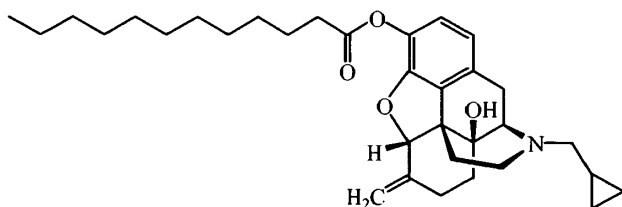
R^1 er C_{6-16} alkyl eller C_{8-12} alkylamino;

10 eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, eller et solvat derav.

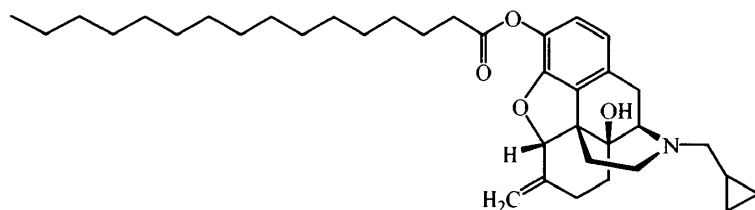
2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R^1 er C_7 -alkyl, C_9 -alkyl, C_{11} -alkyl, eller C_{15} -alkyl.

15 3. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R^1 er C_{10} -alkylamino.

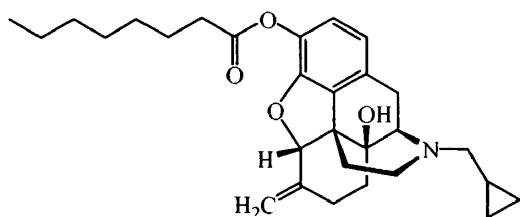
4. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er



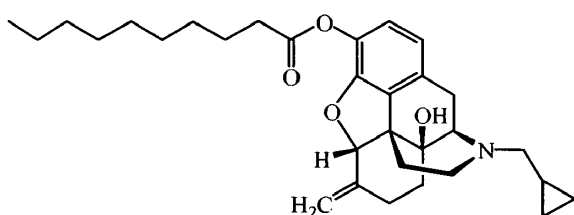
20 eller



15

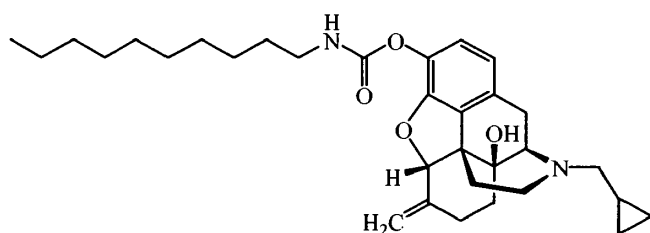


eller



5

5. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er



10

6. Farmasøytisk preparat omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og en terapeutisk aktive mengde av forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5.

15

7. Fremgangsmåte for fremstilling av et farmasøytisk preparat ifølge krav 6, hvor en terapeutisk aktiv mengde av forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5 blandes intimt med en farmasøytisk akseptabel bærer.

20 8. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, for anvendelse som en medisin.

9. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, for anvendelse ved behandling av stoffmisbrukslidelser og impulskontrollidelser.

25

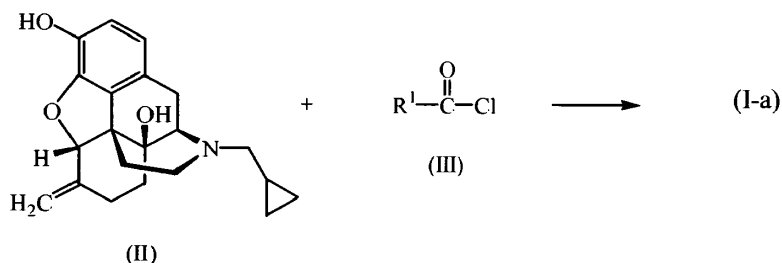
10. Forbindelse ifølge krav 9, hvor forbindelsen tilføres intramuskulært eller subkutant.

11. Forbindelsen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, for tilvirkning av et medikament for behandling av stoffmisbrukslidelser så som alkoholmisbruk og alkoholavhengighet, og impulskontrollidelser så som spillegalskap og sykelig kjøpe-
 5 trang.

12. Forbindelse ifølge krav 11, for tilvirkning av et medikament hvor medikamentet tilføres intramuskulært eller subkutant.

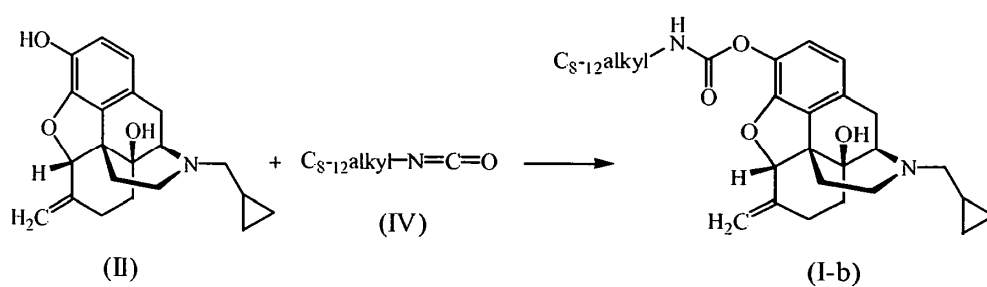
13. Forbindelse ifølge krav 12, for tilvirkning av et medikament hvor medikamentet er et medikament med vedvarende frigivelse.

14. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I-a), definert som en forbindelse med formel (I) ifølge krav 1 hvor R^1 representerer C_{6-16} -alkyl, som kan fremstilles ved forestringsmetoder kjent i faget ved å omsette nalmefen (II) med et acylhalogenid som har formel (III) i nærvær av en base som fanger opp syren frigjort under reaksjonen,



eller, om ønsket, konverteres en forbindelse med formel (I-a) til et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt, eller motsatt konverteres et syreaddisjonssalt av en forbindelse med formel (I-a) til en fri baseform med alkali, og, om ønsket, fremstilles stereokjemisk isomere former derav.

15. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I-B), definert som en forbindelse med formel (I) hvor R^1 representerer C_{8-12} -alkylamino, hvor nalmefen (II) omsettes med et isocyanat som har formel (IV),



eller, om ønsket, konverteres en forbindelse med formel (I-b) til et farmasøytisk
 5 akseptabelt syreaddisjonssalt, eller motsatt konverteres et syreaddisjonssalt av en
 forbindelse med formel (I-b) til en fri baseform med alkali, og, om ønsket, fremstilles
 stereokjemisk isomere former derav.

Figur 1 : Plasmakonsentrasjon av nalmefen (ng/ml) målt over en periode på 28 dager etter intramuskulær administrasjon av en formulering omfattende nalmefen, forbindelse (1) eller forbindelse (2)

