



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2307420 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 489/08 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)

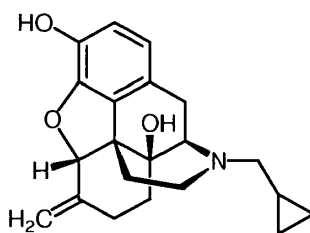
Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2012.04.02
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet:	2011.11.30
(86)	Europeisk søknadsnr:	09734161.4
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.04.23
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.04.13
(30)	Prioritet	2008.04.24 EP 08155092
(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 NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia
(72)	Oppfinner	GUILLAUME, Michel, Joseph, Maurice, André, Janssen Pharmaceutica NV., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia GAEKENS, Tim, Janssen Pharmaceutica NV Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Nalmefendiester-prodroger
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 0 250 796 B1, WO-A-2007/110636 B1, EP-A- 0 615 756 B1

Foreliggende oppfinnelse angår prodroger av nalmefen ifølge formel (1), farmasøytiske blandinger omfattende disse forbindelsene, kjemiske fremgangsmåter for fremstilling av disse forbindelsene og deres anvendelse ved behandling av rusmisbruk slik som alkoholmisbruk og alkoholavhengighet og nedsatt impuls kontroll ("impulse control disorders") som for eksempel patologisk gambling og avhengighet av shopping.

Nalmefen er en opioidreseptorantagonist som har vært tilgjengelig i flere år som "Revex"-injeksjon for anvendelse ved reversering av opioideffekter og for opioid-overdosering. Nalmefen er også beskrevet i litteraturen for behandling av rusmisbruk slik som alkoholavhengighet og -misbruk, og nedsatt impuls kontroll som for eksempel patologisk gambling og avhengighet av shopping. Den har IUPAC-navnet 17-syklopropylmetyl-4,5 α -epoksy-6-metylenmorfinan-3,14-diol og har følgende formel:



Arch. Gen. Psychiatry, 56, 719 - 724 (1999), beskriver en dobbeltblindet, placebo-kontrollert studie av alkoholavhengighet hvori frivillige ble gitt oralt 20 eller 80 mg doser nalmefen daglig i 12 uker for å evaluere sikkerhet og effekt.

Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 31, 1179 - 1187 (2007), beskriver en multisenter, randomisert dobbeltblind studie av stordrankere som ble instruert til å ta 10 til 40 mg nalmefen oralt når de mente trangten til alkohol var overhengende. Studien konkluderte med at nalmefen synes å være effektiv og sikker med hensyn til å redusere stort alkoholforbruk.

EP-0,250,796 beskriver alifatiske, aromatiske, karbonat-, karbamat- og sulfonat-ester-prodroger av flere 3-hydroksymorfinaner som er uten bitter smak og derfor egnet for anvendelse ved oral administrering slik som bukkal, nasal eller sublingval administrering.

WO-03/070191 beskriver en manipulasjonssikret anordning for transdermal administrering for anvendelse ved behandling eller forebygging av smerte omfattende et opioid. Den beskrevne leveringsanordningen omfatter også en acyl-opioidantagonist som frigjøres når en misbruker tukler med anordningen i et forsøk på å trekke opioidet

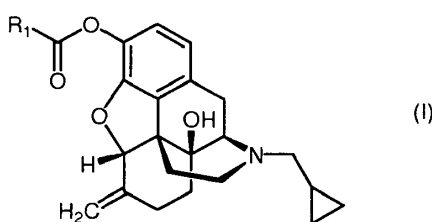
ut fra leveringsanordningen. Opioidantagonisten demper eller hemmer derved de euforiske effektene av opioidet.

Dessverre gir de kommersielt anvendte formuleringene av nalmefen terapeutisk effektive plasmanivåer i et begrenset tidsintervall. Doseringsformer av nalmefen med
 5 langtidsvirkning ville være verdifullt ved behandling og ville øke pasientens etterlevelse med regimet hvilket er svært viktig ved behandling av rusmisbruk og nedsatt impuls kontroll.

Det har nå blitt funnet at nalmefen prodroge-forbindelsene ifølge formel (I) tilveiebringer terapeutisk relevante plasmanivåer av nalmefen over en forlenget tidsperiode.

10 Når forbindelsene ifølge formel (I) administreres intramuskulært kan de gi terapeutisk relevante plasmanivåer av nalmefen over en periode på flere uker opptil flere måneder. Også når forbindelsene ifølge formel (I) administreres oralt kan de gi terapeutisk relevante plasmanivåer av nalmefen over en periode på flere dager.

Foreliggende oppfinnelse angår en forbindelse ifølge formel (I)



15

inkludert enhver stereokjemisk isomer form derav, hvori

R^1 er C_{16-20} alkyloksykarbonyl C_{2-4} alkyl;

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

Som anvendt i de foregående definisjonene:

- 20 - C_{2-4} alkyl betegner mettede hydrokarbonradikaler med rett og forgrenet kjede som har fra 2 til 4 karbonatomer slik som, for eksempel, etyl, propyl, butyl, 1-metyletyl, 2-metylpropyl og lignende;
- C_3 alkyl betegner mettede hydrokarbonradikaler med rett og forgrenet kjede som har 3 karbonatomer slik som for eksempel propyl eller metyletyl;
- 25 - C_{16-20} alkyl betegner mettede hydrokarbonradikaler med rett og forgrenet kjede som har fra 16 til 20 karbonatomer slik som for eksempel heksadekyl, heptadekyl, oktadekyl, nonadekyl, eicosyl og lignende.

Betegnelsen "stereokjemisk isomere former" som anvendt i det foregående angir alle mulige isomere former som forbindelsene med formel (I) kan ha. Dersom ikke nevnt

eller angitt på annen måte, angir den kjemiske benevnelsen av forbindelser blanding av alle mulige stereokjemisk isomere former, hvor nevnte blanding inneholder alle diastereomerer og enantiomerer av den grunnleggende molekylære strukturen.

Nærmere bestemt kan stereogene sentre ha R- eller S-konfigurasjon. Stereokjemisk isomere former av forbindelsene ifølge formel (I) er selvsagt ment å være omfattet av omfanget av foreliggende oppfinnelse.

Absolutt stereokjemisk konfigurasjon av forbindelsene ifølge formel (I) og av mellomproduktene anvendt ved fremstilling derav kan enkelt bestemmes av fagfolk på området ved bruk av velkjente metoder slik som, for eksempel, røntgendiffraksjon.

De farmasøytisk akseptable syreaddisjonssaltene som nevnt i det foregående skal omfatte de terapeutisk aktive ikke-toksiske syreaddisjonssalt-formene som forbindelsene ifølge formel (I) er i stand til å danne. Disse farmasøytisk akseptable syreaddisjonssaltene kan hensiktsmessig oppnås ved å behandle baseformen med slik passende syre. Passende syrer omfatter, for eksempel, uorganiske syrer slik som hydrohalogensyrer, f.eks. saltsyre eller hydrobromsyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og lignende syrer; eller organiske syrer slik som, for eksempel, eddiksyre, propionsyre, hydroksyeddiksyre, melkesyre, pyrodruesyre, oksalsyre (dvs. etandikarboksylysyre), malonsyre, ravsyre (dvs. butandisyre), maleinsyre, fumarsyre, eplesyre, vinsyre, sitronsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, *p*-toluensulfonsyre, cyclaminsyre, salisylysyre, *p*-aminosalisylysyre, pamosyre og lignende syrer.

Omvendt kan nevnte saltformer omdannes til fri baseform ved behandling med en egnet base.

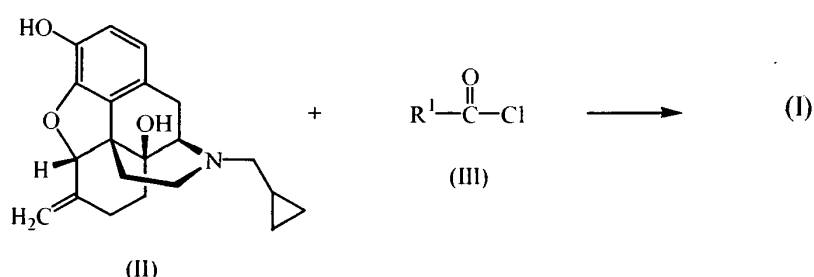
Forbindelsene ifølge formel (I) kan eksistere i både ikke-solvatert og solvatert form. Betegnelsen "solvat" anvendes heri for å beskrive en molekylær sammenslutning omfattende en forbindelse ifølge oppfinnelsen og ett eller flere farmasøytisk akseptable løsningsmiddel-molekyler, for eksempel vann eller etanol. Betegnelsen "hydrat" anvendes når nevnte løsningsmiddel er vann.

En prodroge er en farmakologisk substans (medikament) som blir administrert i en inaktiv (eller betydelig mindre aktiv) form. Når den først er administrert blir prodrogen metabolisert *in vivo* til dens aktive modersubstans ("parent drug"). Prodroger er ofte anvendelige fordi de, i noen tilfeller, kan være lettere å administrere enn modersubstansen. De kan, for eksempel, være biotilgjengelige ved oral administrering mens modersubstansen ikke er det. Prodrogen kan også ha forbedret løselighet i farmasøytiske blandinger fremfor modersubstansen, eller kan oppvise økt palatabilitet eller være lettere å formulere.

I en utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse de forbindelsene ifølge formel (I) hvori én eller flere av følgende begrensninger gjelder:

1. a) R^1 er C_{18} alkyloksykarbonyl C_3 alkyl; eller
2. b) R^1 er n-oktadekyloksykarbonylpropyl.

- 5 Forbindelser ifølge formel (I) kan fremstilles ved fremgangsmåter for esterifisering kjent på området ved å omsette nalmefen (II) med et acylhalid ifølge formel (III) i nærvær av en base for å ta opp syren frigitt under reaksjonen. R^1 -substituenten i acylhalidet ifølge formel (III) er angitt som C_{16-20} alkyloksykarbonyl C_{2-4} alkyl.



- 10 Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse oppviser den fordelen at de er opioid-reseptor-antagonister med langtidsvirkning for anvendelse ved behandling av rusmisbruk slik som alkoholmisbruk og alkoholavhengighet og nedsatt impuls kontroll slik som patologisk gambling og avhengighet av shopping. Dette kan vises, for eksempel, ved å måle plasmanivåene etter intramuskulær administrasjon til hunder som vist i
- 15 Eksempel C.1.

Dessuten har oral administrering av en prodroge-forbindelse ifølge formel (I) vist at plasmanivåer av nalmefen kan måles mer enn 8 dager etter administrasjon av en prodroge-forbindelse med formel (I) sammenlignet med noen få timer når nalmefen i seg selv ble administrert oralt som vist i Eksempel C.2.

- 20 Følgelig muliggjør forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse administrering ved relativt lange tidsintervaller, f.eks. ved flere dager, uker, opptil flere måneder, hvor det aktuelle tidspunktet for administrering avhenger av den fysiske karakteren av forbindelsen anvendt, administreringsveien, sammensetningen av den farmasøytiske doseringsformen og tilstanden til pasienten som skal behandles. Følgelig muliggjør
- 25 foreliggende forbindelser en mer effektiv behandling: den vedvarende frigjøringen av nalmefen letter opprettholdelse av en stabil plasmakonsentrasjon ved et ikke-toksisk, terapeutisk effektivt nivå og administreringsveien øker etterlevelse med regimet for pasienten som skal behandles med den foreskrevne medisinen. Følgelig kan forbind-

elsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes som et medikament med vedvarende frigjøring, eller som et medikament med langvarig frigjøring.

Uttrykket "terapeutisk relevante" eller "terapeutisk effektive" plasmanivåer av nalmefen, betyr at plasmanivået av nalmefen (fritt nalmefen frigitt fra prodrogene ifølge formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse) skulle være høyere enn omtrent 0,1 ng/ml.

Derfor kan foreliggende forbindelser ifølge formel (I), eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav eller et solvat derav, anvendes som et legemiddel, spesielt kan de anvendes som et legemiddel for behandling av rusmisbruk slik som alkohol-avhengighet og alkoholmisbruk, og nedsatt impulskontroll slik som patologisk gambling og avhengighet av shopping. Forbindelsene ifølge formel (I) kan også anvendes som et legemiddel for å minske alkoholsug og forbruk hos alkoholavhengige pasienter, og for reduksjon av alkoholforbruk hos alkoholavhengige pasienter.

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 rusmisbruk som for eksempel alkoholavhengighet og alkoholmisbruk, og nedsatt impulskontroll slik som patologisk gambling og avhengighet av shopping.

Videre tilveiebringer foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for behandling av rusmisbruk eller nedsatt impulskontroll hos pattedyr, 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 akseptabelt salt derav. Rusmisbruk omfatter alkoholavhengighet og alkoholmisbruk. Nedsatt impulskontroll omfatter patologisk gambling og avhengighet av shopping.

Betegnelsen "behandle" og "behandling", som anvendt heri, refererer til helbredende, lindrende og profylaktisk behandling, inkludert reversering, lindring, hemming av utviklingen av, eller forebygging av sykdommen, forstyrrelsen eller lidelsen som betegnelsen gjelder for, eller ett eller flere symptomer på slik sykdom, forstyrrelse eller lidelse.

I tillegg tilveiebringer foreliggende oppfinnelse farmasøytiske blandinger omfattende minst én farmasøytisk akseptabel bærer og en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge formel (I).

For å fremstille de farmasøytiske blandinger ifølge foreliggende oppfinnelse blir en effektiv mengde av den bestemte forbindelsen, i fri baseform eller syreaddisjonssaltform, som den aktive bestanddelen kombinert i tett blanding med minst én farmasøytisk akseptabel bærer, hvilken bærer kan ha en lang rekke former avhengig av formen av preparatet ønsket for administrering. Disse farmasøytiske blandinger er ønskelig i enhetsdoseringsform egnet, foretrukket, for oral administrering, rektal administrering, perkutan administrering eller parenteral injeksjon.

Ved fremstilling av sammensetningene i oral doseringsform kan, for eksempel, hvilke som helst av de vanlige flytende farmasøytiske bærere anvendes, som for eksempel vann, glykoler, oljer, alkoholer og lignende i tilfelle av orale flytende preparater slik som suspensjoner, siruper, eliksirer og oppløsninger; eller faste farmasøytisk bærere slik som stivelser, sukker, kaolin, glattemidler, bindemidler, desintegrasjonsmidler og lignende i tilfelle av pulvere, piller, kapsler og tabletter. På grunn av deres enkle administrering, representerer tabletter og kapsler de mest fordelaktige former for orale doseringsenheter, i hvilket tilfelle faste farmasøytisk bærere selvsagt anvendes. For sammensetninger for parenteral injeksjon vil den farmasøytiske bæreren hovedsakelig omfatte sterilt vann, selv om andre bestanddeler kan inkluderes for å forbedre oppløseligheten av den aktive bestanddelen. Injiserbare oppløsninger kan fremstilles for eksempel ved anvendelse av en farmasøytisk bærer omfattende en saltoppløsning, en glukoseløsning eller en blanding av begge. Injiserbare suspensjoner kan også fremstilles ved anvendelse av egnede flytende bærere, suspenderingsmidler og lignende. I sammensetninger egnet for perkutan administrering, kan den farmasøytiske bæreren eventuelt omfatte en penetreringsforbedrer og/eller et egnet fuktemiddel, eventuelt kombinert med mindre andeler av egnede additiver som ikke forårsaker en signifikant skadelig effekt på huden. Nevnte additiver kan velges for å lette administrering av den aktive bestanddelen til huden og/eller være til hjelp ved fremstilling av de ønskede blandinger. Disse topiske blandinger kan administreres på forskjellige måter, for eksempel som et transdermalt plaster, en spot-on eller en salve. Addisjonssalter av forbindelsene med formel (I) er, på grunn av deres økte vannløselighet fremfor den korresponderende baseformen, åpenbart mer egnet ved fremstilling av vandige blandinger.

Det er spesielt fordelaktig å formulere de farmasøytiske blandinger ifølge oppfinnelsen i doseringsenhet form for tilfelle av administrering og enhetlighet ved dosering. "Doseringsenhet form" som anvendt heri refererer til fysisk atskilte enheter egnet for enhetlig dosering, hvor hver enhet inneholder en forhåndsbestemt mengde av aktiv bestanddel beregnet til å frembringe den ønskede terapeutiske effekten i sammenlutning med den nødvendige farmasøytiske bæreren. Eksempler på slike doserings-

enhetsformer er tabletter (inkludert tabletter med delestrek eller drasjerte tabletter), kapsler, piller, pulverpakninger, kjeks, injiserbare oppløsninger eller suspensjoner, teskje, spiseskje og lignende, og oppdelte deler derav.

- 5 For oral administrering kan de farmasøytiske blandningene ifølge foreliggende oppfinnelse være i form av faste doseringsformer, for eksempel, tabletter (både i svelgbar og tyggbar form), kapsler eller gelcaps, fremstilt ved konvensjonelle metoder med farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler og bærere slik som bindemidler (f.eks. pregelatinisert maisstivelse, polyvinylpyrrolidon, hydroksypropylmetylcellulose og
10 lignende), fyllmidler (f.eks. laktose, mikrokrySTALLinsk cellulose, kalsiumfosfat og lignende), glattemidler (f.eks. magnesiumstearat, talkum, silika og lignende), desintegrasjonsmidler (f.eks. potetstivelse, natriumstivelsesglykolat og lignende), fuktemidler (f.eks. natriumlaurylsulfat) og lignende. Slike tabletter kan også drasjeres ved metoder velkjent på området.

- 15 Flytende preparater for oral administrering kan være i form av f.eks. oppløsninger, siruper eller suspensjoner, eller de kan formuleres som et tørt produkt for blanding med vann og/eller en annen egnet flytende bærer før bruk. Slike flytende preparater kan fremstilles ved konvensjonelle metoder, eventuelt med andre farmasøytisk akseptable
20 additiver slik som suspenderingsmidler (f.eks. sorbitolsirup, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose eller hydrogenert spiselig fett), emulgeringsmidler (f.eks. lecithin eller akasie), ikke-vandige bærere (f.eks. mandelolje, oljeholdige estere eller etylalkohol), søtningsstoffer, smaksstoffer, maskeringsmidler og konserveringsmidler (f.eks. metyl eller propyl p-hydroksybenzoater eller sorbinsyre).

- 25 Farmasøytisk akseptable søtningsstoffer anvendelige i de farmasøytiske blandningene ifølge oppfinnelsen omfatter foretrukket minst ett sterkt søtningsstoff slik som aspartam, acesulfam-kalium, natriumcyklamat, alitame, et dihydrochalkon søtningsstoff, monellin, steviosid, sukralose (4,1',6'-triklor-4,1',6'-trideoksygalakto-sukrose)
30 eller, foretrukket, sakkarin, natrium- eller kalsiumsakkarin, og eventuelt minst ett søtningsstoff som fyllmiddel slik som sorbitol, mannitol, fruktose, sukrose, maltose, isomalt, glukose, hydrogenert glukosesirup, xylitol, karamell eller honning. Sterke søtningsstoffer blir konvensjonelt anvendt i lave konsentrasjoner. I tilfelle av natriumsakkarin er for eksempel nevnte konsentrasjon i området fra ca. 0,04% til 0,1%
35 (vekt/volum) av den endelige formuleringen. Søtningsstoffet som anvendes som fyllmiddel kan effektivt anvendes i høyere konsentrasjoner i området fra ca. 10% til ca. 35%, foretrukket fra ca. 10% til 15% (vekt/volum).

De farmasøytisk akseptable smaksstoffene som kan maskere bestanddelene som har bitter smak i lavdose-formuleringene er foretrukket fruktsmaker slik som kirsebær, bringebær, solbær eller jordbærsmak. En kombinasjon av to smaksstoffer kan gi svært gode resultater. I formuleringene med høy dose kan det være nødvendig med sterkere farmasøytisk akseptable smaksstoffer slik som karamell, sjokolade, "Mint Cool", "Fantasy" og lignende. Hvert smaksstoff kan være til stede i den endelige blandingen i en konsentrasjon i området på fra ca. 0,05% til 1% (vekt/volum). Kombinasjoner av nevnte sterke smaksstoffer blir fordelaktig anvendt. Foretrukket blir det anvendt et smaksstoff som ikke gjennomgår noen endring eller tap av smak og/eller farge under forholdene ved formuleringen.

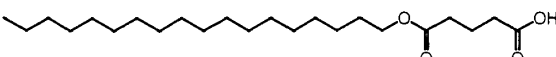
Forbindelsene ifølge formel (I) kan formuleres for parenteral administrering ved injeksjon, hensiktsmessig intravenøs, intramuskulær eller subkutan injeksjon, for eksempel ved bolusinjeksjon eller kontinuerlig intravenøs infusjon. Formuleringer for injeksjon kan være til stede i enhetsdoseringsform, f.eks. i ampuller eller flerdose-beholdere, omfattende et tilsatt konserveringsmiddel. De kan være i slike former som suspensjoner, oppløsninger eller emulsjoner i oljeholdige eller vandige konstituent, og kan inneholde midler for formulering slik som isotoniserings-, suspenderings-, stabiliserings- og/eller dispergeringsmidler. Alternativt kan den aktive bestanddelen være til stede i pulverform for blanding med en egnet konstituent, f.eks. sterilt pyrogenfritt vann, før bruk. Formuleringer for intramuskulær eller subkutan administrering er av spesiell interesse. Slike farmasøytiske blandinger skulle forårsake liten eller ingen vevsirritasjon eller inflammasjon ved injeksjonsstedet. Egnede løsningsmidler er f.eks. sesamolje eller migliol.

Forbindelsene ifølge formel (I) kan også formuleres i rektale sammensetninger slik som suppositorier eller retensjonsklyster, f.eks. inneholdende konvensjonelle suppositoriebaser slik som kakaosmør og/eller andre glyserider.

Eksperimentell del

A. Syntese av mellomproduktene

Eksempel A. 1

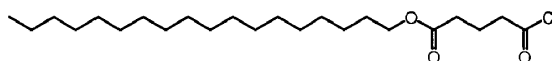
a) Fremstilling av		mellomprodukt (1)
--------------------	--	-------------------

En løsning av 1-oktadekanol (16,4 g, 60,6 mmol), toluen (800 ml, 49 ml/g), glutarsyre (80,1 g, 10 ekvivalenter) og p-toluensulfonsyre (1,0 g, 0,1 ekvivalent) ble oppvarmet til 100 °C i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til omgivelsestemperatur og vasket med vann. Det organiske laget ble tørket med magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til tørrhet, hvilket ga 21,5 g (92%) av mellomprodukt (1).

NMR:

^1H NMR (400 MHz, Kloroform-*d*) δ ppm 0,90 (t, $J=6,55$ Hz, 3 H) 1,19 – 1,41 (m, 30 H) 1,59 – 1,68 (m, $J=7,05$, 7,05, 7,05, 7,05 Hz, 2 H) 1,93 – 2,03 (m, $J=7,05$, 7,05, 7,05, 7,05 Hz, 2 H) 2,41 (t, $J=7,30$ Hz, 2 H) 2,45 (t, $J=7,30$ Hz, 2 H) 4,09 (t, $J=6,67$ Hz, 2 H) 9,57 (br. s., 1 H)

b) Fremstilling av



mellomprodukt (2)

Tionylklorid (8,8 ml, 2,0 ekvivalenter) ble tilsatt dråpevis til en oppløsning av mellomprodukt (1) (23,3 g, 60,6 mmol), toluen (233 ml, 10 ml/g) og trietylamin (8,5 ml, 1,0 ekvivalent) ved omgivelsestemperatur under en inert atmosfære. Blandingen ble oppvarmet i 2 timer ved 80 °C. Etter avkjøling til omgivelsestemperatur ble saltene filtrert og vasket med toluen. Filtratet ble konsentrert ved evaporasjon, hvilket ga 24,4 g (100%) av mellomprodukt (2) som ble anvendt umiddelbart i neste trinn.

B. Syntese av de endelige forbindelsene

Eksempel B.1

En oppløsning av mellomprodukt (2) (21,4 g, 1 ekvivalent) i toluen (200 ml, 10 mUg) ble tilsatt dråpevis i 1,5 timer til en suspensjon av nalmefen hydroklorid (20 g, 53,2 mmol), toluen (200 ml, 10 ml/g) og trietylamin (16,3 ml, 2,2 ekvivalenter). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved omgivelsestemperatur i 16 timer. Deretter ble den vasket med vann (400 ml, 20 ml/g). Det vandige laget ble ekstrahert to ganger med toluen før det ble kastet. De kombinerte organiske lagene ble evaporert etter å ha blitt tørket med magnesiumsulfat og filtrert. Residuet ble underlagt triturerings med metanol (100 ml, 5 ml/g). Presipitatet ble filtrert, vasket med metanol (100 ml, 5 ml/g) og tørket i 16 timer ved 50 °C under redusert trykk, hvilket ga 30,5 g (81%) av forbindelse (1).

NMR:

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,06 – 0,17 (m, 2 H) 0,42 – 0,54 (m, 2 H) 0,80 – 0,89 (m, 4 H) 1,14 – 1,34 (m, 32 H) 1,49 – 1,60 (m, 3 H) 1,83 – 1,92 (m, $J=7,30$, 7,30, 7,30, 7,30 Hz, 2 H) 1,97 (td, $J=11,90$, 3,90 Hz, 1 H), 2,07 (dt,

$J=13,53, 3,34, 3,02$ Hz, 1 H) 2,24 (td, $J=12,59, 5,04$ Hz, 1 H) 2,35 (t, $J=6,04$ Hz, 2 H) 2,44 (t, $J=7,30$ Hz, 2 H) 2,47 - 2,53 (m, 1 H) 2,54 - 2,60 (m, 1 H) 2,60 (t, $J=7,18$ Hz, 2 H) 2,63 - 2,68 (m, 1 H) 3,03 (dd, $J=11,96, 6,67$ Hz, 2 H) 4,02 (t, $J=6,55$ Hz, 2 H) 4,80 (d, $J=1,26$ Hz, 1 H) 4,90 (s, 1 H) 4,97 (s, 1 H) 5,05 (d, $J=1,0$ Hz, 1 H) 6,67 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H) 6,78 (d, $J=8,31$ Hz, 1 H)

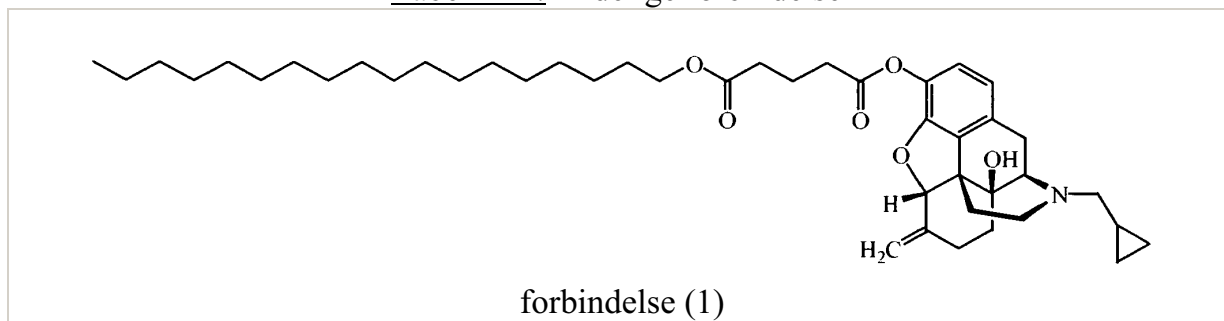
LC-MS:

HR-MS (ES^+): Beregnet for $C_{44}H_{68}NO_6^+$: 706,5047, Funnet: 706,5034.

Element analyse:

Anal. Beregnet for $C_{44}H_{67}NO_6$: C, 74,85; H, 9,57; N, 1,98. Funnet: C, 75,88; H, 10,13; N, 1,50.

Tabell F-1: Endelige forbindelser



C.1. *In vivo* PK-studier hos hund (IM injeksjon): plasmanivåer av nalmefen

En enkelt intramuskulær dose av forbindelser ifølge formel, dvs. forbindelse (1) i en konsentrasjon på 20 mg nalmefen ekv./ml i sesamolje eller i migliol ble gitt til tre hunder pr. formulering i en dose på 1 mg ekvivalent nalmefen/kg kroppsvekt.

Referanse var en formulering med umiddelbar frigivelse (IR) av nalmefen i en konsentrasjon på 0,40 mg/ml i saltoppløsning, dosert enkeltdose ved intramuskulær administrering (IM) ved 0,02 mg ekvivalent nalmefen/kg kroppsvekt.

Blodprøver ble tatt over en periode på 27 dager etter dosering av prodrogeformuleringene og over 48 timer etter dosering av formuleringen med umiddelbar frigjøring av nalmefen. Blodprøver ble behandlet for å oppnå plasma. Plasmaprøver ble analysert individuelt for nalmefen ved hjelp av en kvalifisert LC-MS/MS-metode. Analyse av farmakokinetiske data ble utført for de individuelle plasmakonsentrasjons-profilene ved ikke-kompartmental farmakokinetisk analyse ved bruk av validert WinNonlin programvare (v. 4.0.1a).

Resultater:

Plasmaprofilene for nalmefen (ng/ml) etter intramuskulær (IM) dosering av én av prodroge-forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse eller av IR formuleringen med nalmefen er vist i Figur 1.

- 5 Plasmakonsentrasjon av nalmefen var kvantifiserbar i opptil 27 dager etter dosering med forbindelse (1).

C.2. In vivo PK-studier hos hund (oral administrering): plasmanivåer av nalmefen

- 10 Doser på 10 mg/kg eller 20 mg/kg kroppsvekt av en forbindelse ifølge formel (I) eller av nalmefen i seg selv i en oppløsning av 20% HP- β -CD (hydroksypropyl- β -syklo-dekstriner) ble anvendt og oralt administrert til hunder.

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

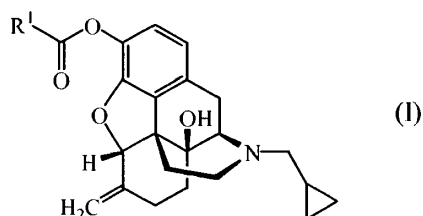
- 15 Plasmakonsentrasjon av nalmefen var kvantifiserbar i opptil 72 timer etter dosering med forbindelse (1).

Beskrivelse av figurene

- 20 Figur 1 viser plasmakonsentrasjon av nalmefen (ng/ml) målt over en periode på 28 dager etter IM administrering av en formulering omfattende nalmefen eller forbindelse (1).

Patentkrav

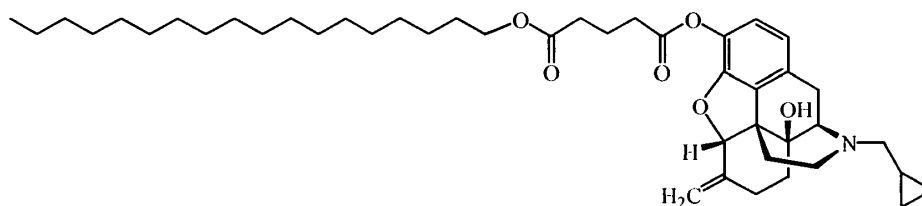
1. Forbindelse ifølge formel (I)



- 5 inkludert enhver stereokjemisk isomer form derav, hvori
 R^1 er C_{16-20} alkyloksykarbonyl C_{2-4} alkyl;
 eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav, eller et solvat derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvori R^1 er C_{18} alkyloksykarbonyl C_3 alkyl.
3. Forbindelse ifølge krav 2, hvori forbindelsen er

10

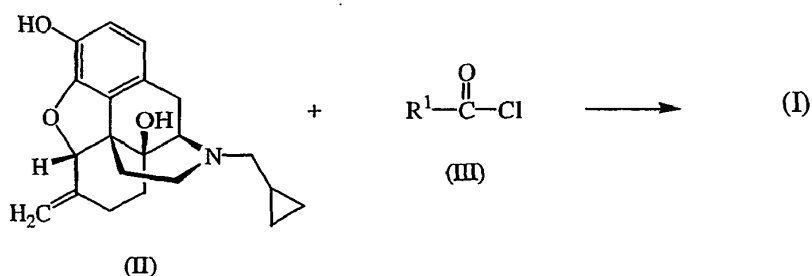


15

4. Farmasøytisk blanding, omfattende en farmasøytisk akseptabel bærer og en terapeutisk aktiv mengde av forbindelsen ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 3.
5. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk blanding ifølge krav 4, hvori en terapeutisk aktiv mengde av forbindelsen ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 3 blir tett blandet med en farmasøytisk akseptabel bærer.
6. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 3, for anvendelse som et legemiddel.
7. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 3, for behandling av rusmisbruk.
8. Forbindelse ifølge krav 7 for behandling av rusmisbruk, hvori nevnte rusmisbruk er alkoholmisbruk eller alkoholavhengighet.

20

9. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 3, for å minske alkoholsug og alkoholforbruk hos alkoholavhengige pasienter.
10. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 til 3, for behandling av nedsatt impulskontroll.
- 5 11. Forbindelse ifølge krav 10, for behandling av nedsatt impulskontroll hvori nevnte nedsatte impulskontroll er patologisk gambling eller avhengighet av shopping.
12. Forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1 to 3, for fremstilling av et medikament for behandling av rusmisbruk og nedsatt impulskontroll.
- 10 13. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, ved å omsette nalmefen (II) med et acylhalid med formel (III) i nærvær av en base for å ta opp syren frigitt under reaksjonen,



15

eller; om ønsket; en forbindelse ifølge formel (I) blir omdannet til et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt, eller omvendt, et syreaddisjonssalt av en forbindelse ifølge formel (I) blir omdannet til en fribaseform med alkali; og, om ønsket, fremstille stereokjemisk isomere former derav.

20

REFERANSER ANGITT I BESKRIVELSEN

Denne listen over referanser angitt av søkeren er ment som et hjelpemiddel for leseren. Den er ikke en del av det Europeiske patentdokumentet. Selv om listen er utarbeidet med stor nøyaktighet, kan feil og utelatelser ikke utelukkes og EPO frasier seg alt objektivt ansvar i dette henseende.

Patentdokumenter angitt i beskrivelsen.

- EP 0250796 A
- WO 03070191 A

10

Ikke-patent litteratur angitt i beskrivelsen.

- *Arch. Gen. Psychiatry*, 1999, vol. 56, 719 – 724.
- *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2007, vol. 31, 1179 – 1187.

Figur 1 : Plasmakonsentrasjon av nalmefen (ng/ml) målt over en 26-dagers periode etter intramuskulær administrering av en formulering omfattende nalmefen eller forbindelse (1)

