

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 599**

51 Int. Cl.:
C07D 489/08 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09734161 .4**
96 Fecha de presentación: **23.04.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2307420**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.04.2011**

54 Título: **Profármacos di-éster de nalmeveno**

30 Prioridad:
24.04.2008 EP 08155092

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.03.2012

73 Titular/es:
Janssen Pharmaceutica N.V.
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:
GUILLAUME, Michel, Joseph, Maurice, André y
GAEKENS, Tim

74 Agente/Representante:
Pérez Barquín, Eliana

ES 2 377 599 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).

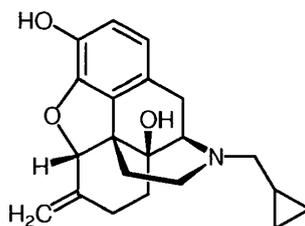
DESCRIPCIÓN

Profármacos di-éster de nalmefeno

5 La presente invención se refiere a profármacos de nalmefeno de fórmula (I), a composiciones farmacéuticas que los contienen, a procesos químicos para preparar esos compuestos y a su uso en el tratamiento de los trastornos por abuso de sustancias como el alcoholismo, y los trastornos de control de impulsos como la ludopatía y la adicción a las compras.

10 El nalmefeno es un antagonista de los receptores opioides que ha estado disponible por varios años como el inyectable Revex[®] para revertir los efectos de los opioides y la sobredosis de opioides. El nalmefeno también se describe en la bibliografía para el tratamiento de los trastornos por abuso de sustancias como el alcoholismo, y los trastornos de control de impulsos como la ludopatía y la adicción a las compras. Tiene el nombre IUPAC 17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-6-metilenomorfinan-3,14-diol y tiene la estructura siguiente:

15



20 Arch. Gen. Psychiatry, 56, 719 - 724 (1999), publica un estudio a doble ciegas, controlado por placebo para dependencia del alcohol, en el que se administró a voluntarios, diariamente, dosis orales de 20 u 80 mg de nalmefeno durante 12 semanas para evaluar su seguridad y eficacia.

25 Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 31, 1179 - 1187 (2007), describe un estudio a doble ciegas, aleatorizado, multicéntrico, de bebedores empedernidos, a los cuales se les indicó que tomaran oralmente 10 a 40 mg de nalmefeno cuando creían que era inminente que fueran a beber. El estudio concluyó que el nalmefeno parece ser eficaz y seguro para reducir el consumo excesivo de alcohol.

30 EP-0,250,796 da a conocer ésteres alifáticos, aromáticos, de carbonato, de carbamato y de sulfonato profármacos de una serie de 3-hidroxiomorfinanos que carecen de sabor amargo y por lo tanto son adecuados para usar en administración oral como administración bucal, nasal o sublingual.

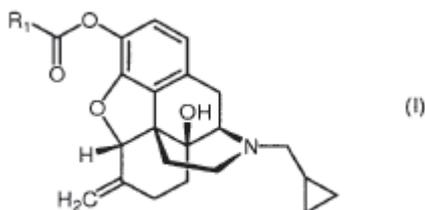
35 WO-03/070191 da a conocer un dispositivo de administración transdérmica, a prueba de manipulación, que contiene un opioide, para usar en el tratamiento o la prevención del dolor. El dispositivo dado a conocer también comprende un acilo antagonista opioide que se libera cuando el adicto manipula el dispositivo en un esfuerzo por extraer el opioide de dicho dispositivo de administración. El antagonista del opioide suaviza o inhibe los efectos euforizantes del opioide.

40 Desafortunadamente, las formulaciones de nalmefeno utilizadas comercialmente sólo proporcionan concentraciones plasmáticas terapéuticamente eficaces durante un intervalo de tiempo limitado. Formas farmacéuticas de acción prolongada de nalmefeno serían valiosas en terapia y mejorarían el cumplimiento terapéutico del paciente que es muy importante en el tratamiento de los trastornos por abuso de sustancias y de control de impulsos.

45 En la actualidad se encontró que compuestos profármacos de nalmefeno de fórmula (I) mantienen concentraciones plasmáticas terapéuticamente significativas de nalmefeno durante un período prolongado. Cuando los compuestos de fórmula (I) se administran por vía intramuscular pueden proporcionar concentraciones plasmáticas terapéuticamente significativas de nalmefeno durante un período entre varias semanas y varios meses. Asimismo cuando los compuestos de fórmula (I) se administran por vía oral pueden proporcionar concentraciones plasmáticas terapéuticamente significativas de nalmefeno durante un período de varios días.

50 La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)

55



que incluye todas sus formas estereoquímicamente isoméricas, donde

R^1 es C_{16-20} alquiloxicarbonil C_{2-4} alquilo;

5 o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos.

Según se usa en las definiciones siguientes:

10 - C_{2-4} alquilo define radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal y ramificada, que tienen entre 2 y 4 átomos de carbono como, por ejemplo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y análogos.

- C_3 alquilo define radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal y ramificada que tienen 3 átomos de carbono como, por ejemplo, propilo o metiletilo;

- C_{16-20} alquilo define radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal y ramificada que tienen entre 16 y 20 átomos de carbono como, por ejemplo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, eicosilo y análogos.

15 La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas" como se usa precedentemente define todas las posibles formas isoméricas que los compuestos de fórmula (I) puedan poseer. A menos que se mencione o se indique lo contrario, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas; dichas mezclas contienen todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R- o S-. Obviamente se tiene la intención de incluir a las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) en el alcance de esta invención.

20 La configuración estereoquímica absoluta de los compuestos de fórmula (I) y de los productos intermedios usados en su preparación, puede ser determinada fácilmente por los expertos, usando métodos bien conocidos como, por ejemplo, difracción de rayos X.

25 Entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables como las mencionadas antes, se tiene la intención de incluir las sales de adición de ácido, atóxicas, terapéuticamente activas, que los compuestos de fórmula (I) sean capaces de formar. Esas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener de manera conveniente tratando la forma básica con un ácido adecuado. Entre los ácidos adecuados se encuentran, por ejemplo, ácidos inorgánicos como los hidrácidos, p. ej. los ácidos clorhídrico o bromhídrico y los ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos análogos; o ácidos orgánicos como, por ejemplo, los ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y ácidos análogos.

A la inversa, dichas sales se pueden convertir mediante tratamiento con una base adecuada en la base libre.

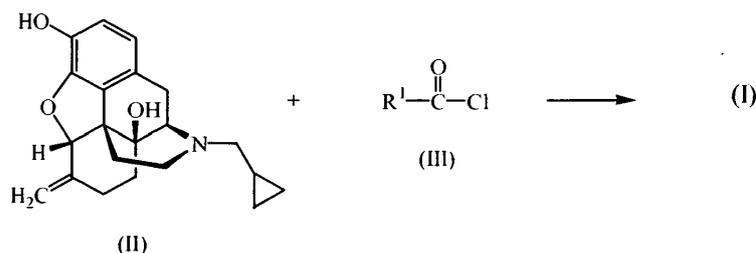
40 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir tanto en formas solvatadas como asolvatadas. El término "solvato" se usa en este documento para describir una asociación molecular que comprende un compuesto de la invención y una o más moléculas de un solvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua o etanol. El término "hidrato" se emplea cuando el solvente es agua.

45 Un profármaco es una sustancia farmacológica (fármaco) que se administra en forma inactiva (o significativamente menos activa). Una vez administrado, el profármaco se metaboliza *in vivo* en su fármaco generador activo. Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco generador. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles por administración oral mientras que el generador no lo está. El profármaco también puede tener una mayor solubilidad en composiciones farmacéuticas que el fármaco generador, o puede tener mejor palatabilidad o ser más fácil de formular.

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) en los que aplica una o más de las restricciones siguientes:

55 a) R^1 es C_{18} alquiloxicarbonil C_3 alquilo; o
b) R^1 es *n*-octadeciloxicarbonilpropilo.

60 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por métodos de esterificación conocidos haciendo reaccionar nalmefeno (II) con un haluro de acilo de fórmula (III) en presencia de una base para recoger el ácido liberado durante la reacción. El sustituyente R^1 del haluro de acilo de fórmula (III) se define como C_{16-20} alquiloxicarbonil C_{2-4} alquilo.



Los compuestos de la presente invención tienen la ventaja de ser antagonistas de los receptores opiodes de acción prolongada, para usar en el tratamiento de trastornos por abuso de sustancias como alcoholismo, y trastornos de control de impulsos como ludopatía y adicción a las compras. Esto se puede poner de manifiesto, por ejemplo, midiendo las concentraciones plasmáticas después de la administración intramuscular a perros, como se demuestra en el ejemplo C.1.

Asimismo, la administración oral de un compuesto profármaco de fórmula (I) ha demostrado que las concentraciones plasmáticas de nalmefeno se pueden medir durante más de 8 días luego de la administración de un compuesto profármaco de fórmula (I) en comparación con unas pocas horas cuando se administró el nalmefeno en sí por vía oral como se demostró en el ejemplo C.2.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención permiten la administración a intervalos de tiempo relativamente prolongados, por ej. cada varios días, semanas y hasta varios meses, dependiendo el intervalo de tiempo real de administración, de la naturaleza física del compuesto utilizado, la vía de administración, la composición de la forma farmacéutica y la afección del sujeto que se va a tratar. En consecuencia, los compuestos de la presente permiten un tratamiento más eficaz: la liberación sostenida del nalmefeno facilita el mantenimiento de una concentración plasmática estable, en un nivel terapéuticamente eficaz que no es tóxico y la vía de administración mejora el cumplimiento terapéutico del sujeto que se va a tratar con la medicación prescrita. Concordantemente, los compuestos de la presente invención se pueden usar como un medicamento que tenga liberación sostenida o como un medicamento de liberación sostenida.

Mediante la expresión concentraciones plasmáticas "terapéuticamente significativas" o "terapéuticamente eficaces" de nalmefeno, se quiere dar a entender que las concentraciones plasmáticas de nalmefeno (nalmefeno libre liberado de los profármacos de fórmula (I) de la presente invención) debe ser de aproximadamente 0.1 ng/ml.

Por lo tanto, los compuestos de la presente de fórmula (I), o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables o uno de sus solvatos, se pueden usar como un medicamento, en particular se pueden usar como un medicamento para el tratamiento de trastornos por abuso de sustancias como alcoholismo, y trastornos de control de impulsos como ludopatía y adicción a las compras. Asimismo los compuestos de fórmula (I) se pueden usar como un medicamento para disminuir el deseo y el consumo de alcohol en los pacientes dependientes del alcohol, y para reducir el consumo de alcohol en pacientes dependientes del alcohol.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos por abuso de sustancias como el alcoholismo, y de trastornos de control de impulsos como la ludopatía y la adicción a las compras.

Además, la presente invención proporciona un método de tratamiento de trastornos por abuso de sustancias o trastornos de control de impulsos en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los trastornos por abuso de sustancias incluyen el alcoholismo. Los trastornos de control de impulsos incluyen la ludopatía y la adicción a las compras.

Los términos "tratar" y "tratamiento", como se usan en este documento, se refieren a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico, que incluyen revertir, aliviar, inhibir el empeoramiento de, o prevenir, la enfermedad, el trastorno o la afección a los cuales se aplica el término, o uno o más síntomas de dicha enfermedad, dicho trastorno o dicha afección.

Además la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, en forma de base libre o de sal de adición de ácido, como principio activo, se combina en mezcla íntima con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, el cual puede adoptar una amplia gama de formas dependiendo del modo de preparación deseado para la administración. Es aconsejable que esas composiciones farmacéuticas estén en una forma

farmacéutica unitaria adecuada, preferentemente, para administración oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral.

5 Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma farmacéutica oral, se puede emplear cualquiera de los vehículos farmacéuticos líquidos habituales, como por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones líquidas orales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o excipientes farmacéuticos sólidos como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes y análogos en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a la facilidad de su administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente excipientes farmacéuticos sólidos. Para las 10 composiciones para inyección parenteral, el vehículo farmacéutico contendrá principalmente agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes para mejorar la solubilidad del principio activo. Las soluciones inyectables se pueden preparar por ejemplo usando un vehículo farmacéutico que contenga una solución salina, una solución de glucosa o una mezcla de ambas. Las suspensiones inyectables también se pueden preparar usando vehículos líquidos adecuados, suspendentes y análogos. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el 15 excipiente farmacéutico puede comprender opcionalmente un agente para mejorar la penetración y/o un humectante adecuado, combinados opcionalmente con menores proporciones de aditivos adecuados que no causen un efecto perjudicial importante en la piel. Dichos aditivos se pueden seleccionar de modo que faciliten la administración cutánea del principio activo y/o ayuden a preparar las composiciones deseadas. Esas composiciones tópicas se pueden administrar de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como un tratamiento cutáneo localizado o como una pomada. Las sales de adición de los compuestos de fórmula (I) debido a su mayor solubilidad 20 en agua con respecto a la base libre correspondiente, son más adecuadas para la preparación de composiciones acuosas.

25 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas de la invención en formas farmacéuticas unitarias que faciliten la administración y la uniformidad de dosis. "Formas farmacéuticas unitarias" según se usa en este documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como unidades de dosificación, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el excipiente farmacéutico necesario. Son ejemplos de dichas formas farmacéuticas los comprimidos (incluidos los comprimidos ranurados o recubiertos), las cápsulas, las pastillas, las bolsitas de polvo, 30 las obleas, las soluciones o suspensiones inyectables, las cucharaditas, las cucharadas y análogos, y los múltiples separados de éstos.

35 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse como formas farmacéuticas sólidas, por ejemplo, comprimidos (tanto para tragar como para masticar), cápsulas o cápsulas de gelatina, preparadas por métodos convencionales con excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables como aglutinantes (por ej. almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y análogos), rellenos (por ej. lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio y análogos), lubricantes (por ej. estearato de magnesio, talco, sílice y análogos), desintegrantes (por ej. almidón de patata, glicolato de almidón sódico y análogos), humectantes (por ej. laurilsulfato de sodio) y análogos. Dichos comprimidos también se pueden 40 recubrir mediante métodos bien conocidos en el área.

45 Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma por ejemplo de soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden formular como un producto seco para mezclar con agua y/u otro vehículo líquido adecuado antes de usar. Dichas preparaciones líquidas se pueden elaborar por métodos convencionales, opcionalmente con otros aditivos farmacéuticamente aceptables como suspendentes (por ej. jarabe de sorbitol, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas), emulsionantes (por ej. lecitina o acacia), vehículos no acuosos (por ej. aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico), edulcorantes, 50 saborizantes, enmascaradores y conservantes (por ej. p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo, o ácido sórbico).

55 Los edulcorantes farmacéuticamente aceptables útiles en las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden preferentemente al menos un edulcorante intenso como aspartamo, acesulfamo de potasio, ciclamato de sodio, alitamo, una dihidrochalcona edulcorante, monelina, esteviósido, sucralosa (4,1',6'-triclora-4,1',6'-tridesoxigalactosacarosa) o, preferentemente, sacarina, sacarina sódica o cálcica, y opcionalmente al menos un edulcorante de carga como sorbitol, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa, isomaltosa, glucosa, jarabe de glucosa 60 hidrogenada, xilitol, caramelo o miel. Los edulcorantes intensos se usan convenientemente en bajas concentraciones. Por ejemplo, en el caso de la sacarina sódica, dicha concentración puede variar entre aproximadamente 0.04% y 0.1% (peso/volumen) de la formulación final. El edulcorante de carga se puede usar eficazmente en mayores concentraciones que varían entre aproximadamente 10% y aproximadamente 35%, preferentemente entre aproximadamente 10% y 15% (peso/volumen).

65 Los sabores farmacéuticamente aceptables que pueden enmascarar el sabor amargo de los ingredientes en las formulaciones de dosis bajas, son preferentemente sabores frutales como sabor a cereza, frambuesa, grosella negra o fresa. Una combinación de dos sabores puede dar muy buenos resultados. En las formulaciones de dosis altas, pueden ser necesarios sabores farmacéuticamente aceptables más fuertes como caramelo, chocolate, menta fresca, fantasía y similares. Cada sabor puede estar presente en la composición final en una concentración que varía entre aproximadamente 0.05% y 1% (peso/volumen). Las combinaciones de dichos sabores fuertes se usan

provechosamente. Preferentemente se usa un sabor que no sufre ningún cambio ni pérdida del gusto y/o el color en las condiciones de la formulación.

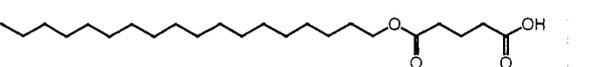
5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, convenientemente inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea, por ejemplo mediante inyección en bolo o infusión intravenosa continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en formas farmacéuticas, por ejemplo, en ampollas o envases multidosis, que incluyen el agregado de un conservante. Pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos acuosos u oleosos y pueden contener agentes de formulación como isotonizantes, suspendentes, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para mezclar con un vehículo adecuado, p. ej. agua estéril apirógena, antes de su uso. Las formulaciones para administración intramuscular o subcutánea son particularmente interesantes. Dichas composiciones farmacéuticas deberían causar muy poca, o no causar, irritación o inflamación tisular en el lugar de la inyección. Los solventes adecuados son por ej. aceite de sésamo o migliol.

15 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden formular en forma de composiciones rectales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contengan bases de supositorio convencionales como manteca de cacao y/u otros glicéridos.

20 Parte experimental

A. Síntesis de los productos intermedios

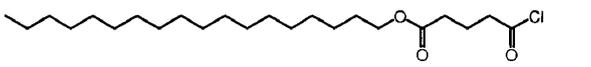
Ejemplo A.1

a) Preparación del		producto intermedio (1)
--------------------	---	-------------------------

25 Una solución de 1-octadecanol (16.4 g, 60.6 mmol), tolueno (800 ml, 49 ml/g), ácido glutárico (80,1 g, 10 equivalentes) y ácido p-toluenosulfónico (1.0 g, 0.1 equivalente) se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad, produciéndose 21.5 g (92%) del producto intermedio (1).

30 NMR:

35 ¹H NMR (400 MHz, cloroformo-*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 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) Preparación del		producto intermedio (2)
--------------------	--	-------------------------

40 Se agregó gota a gota cloruro de tionilo (8.8 ml, 2.0 equivalentes) a una solución de producto intermedio (1) (23.3 g, 60.6 mmol), tolueno (233 ml, 10 ml/g) y trietilamina (8.5 ml, 1.0 equivalente) a temperatura ambiente, en atmósfera inerte. La mezcla se calentó durante 2 horas a 80 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente las sales se filtraron y se lavaron con tolueno. El filtrado se concentró por evaporación, produciéndose 24.4 g (100%) del producto intermedio (2) que se usó inmediatamente en el paso siguiente.

45 B. Síntesis de los compuestos finales

Ejemplo B.1

50 Una solución de producto intermedio (2) (21.4 g, 1 equivalente) en tolueno (200 ml, 10 ml/g) se agregó gota a gota en el transcurso de 1.5 horas a una suspensión de clorhidrato de nalmefeno (20 g, 53.2 mmol), tolueno (200 ml, 10 ml/g) y trietilamina (16.3 ml, 2.2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego de eso la mezcla se lavó con agua (400 ml, 20 ml/g). La capa acuosa se extrajo dos veces con tolueno antes de ser desechada. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron luego de ser secadas con sulfato de magnesio y filtradas. El residuo se trituroó con metanol (100 ml, 5 ml/g). El precipitado se filtró, se lavó con metanol (100 ml, 5 ml/g) y se secó durante 16 horas a 50 °C a presión reducida, produciéndose 30.5 g (81%) del compuesto (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)

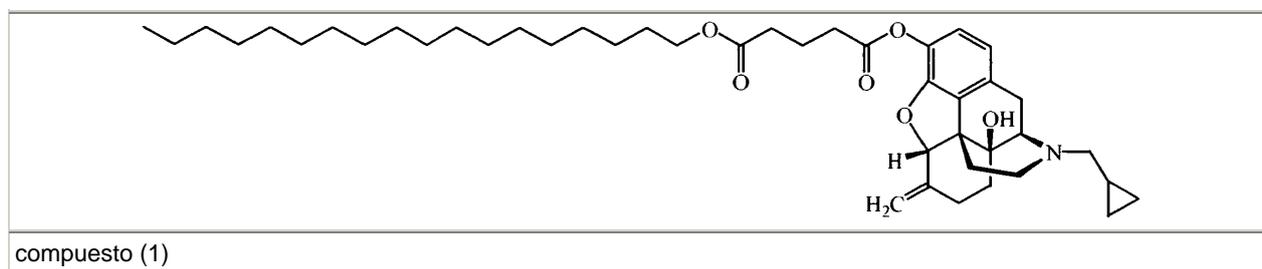
10 LC/MS:

HR-MS (ES⁺): Calculado para C₄₄H₆₈NO₆⁺: 706.5047; Encontrado: 706.5034.

Análisis elemental:

15 Anal. Calc. para C₄₄H₆₇NO₆: C, 74.85; H, 9.57; N, 1.98. Encontrado: C, 75.88; H, 10.13; N, 1.50.

Tabla F-1: compuestos finales

20 C.1. Estudios farmacocinéticos *in vivo* en perros (inyección IM): concentraciones plasmáticas de nalmefeno

Se administró una única dosis intramuscular de los compuestos de fórmula como el compuesto (1) a una concentración equivalente a 20 mg de nalmefeno/ml en aceite de sésamo o en migliol a tres perros por cada formulación, a una dosis equivalente a 1 mg de nalmefeno/kg de peso corporal.

25 La referencia fue una formulación de liberación inmediata (IR) de nalmefeno a una concentración de 0.40 mg/ml en solución salina, se administró una única dosis por vía intramuscular (IM) a una concentración de 0.02 mg equivalente de nalmefeno/kg de peso corporal.

30 Se extrajeron muestras de sangre durante un período de 27 días después de la administración de las formulaciones de profármaco y durante 48 horas después de la administración de la formulación de liberación inmediata de nalmefeno. Las muestras sanguíneas se procesaron para obtener plasma. Las muestras de plasma se analizaron individualmente para determinar la concentración de nalmefeno por medio de un método LC-MS/MS calificado.

35 El análisis de los datos farmacocinéticos se realizó en los perfiles de concentración plasmática individuales por un análisis farmacocinético no compartimentado usando un programa informático validado WinNonlin (v. 4.0.1a).

Resultados:

40 Los perfiles plasmáticos de nalmefeno (ng/ml) después de la administración intramuscular (IM) de los compuestos profármaco de la presente invención o de la formulación IR de nalmefeno se muestran en la figura 1.

Las concentraciones plasmáticas de nalmefeno se pudieron cuantificar hasta 27 días después de la administración de compuesto (1).

45 C.2. Estudios farmacocinéticos *in vivo* en perros (administración oral): concentraciones plasmáticas de nalmefeno

Se usaron dosis de 10 mg/kg o 20 mg/kg de peso corporal de un compuesto de fórmula (I) o de nalmefeno en sí mismo, en una solución de 20% de HP-β-CD (hidroxipropil-β-ciclodextrinas) y se administraron por vía oral a perros.

50 Se extrajeron muestras de sangre durante un período de 192 horas después de la administración oral. Las muestras sanguíneas se procesaron para obtener plasma. Las muestras de plasma se analizaron individualmente para determinar la concentración de nalmefeno por medio un método LC-MS/MS calificado.

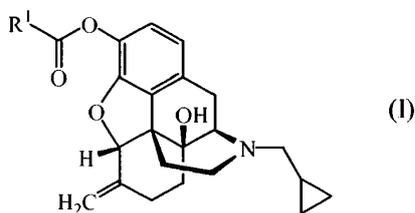
55 Las concentraciones plasmáticas de nalmefeno se pudieron cuantificar hasta 72 horas después de la administración de compuesto (1).

Descripción de la figura

5 La figura 1 muestra la concentración plasmática de nalmefeno (ng/ml) medida durante un período de 28 días después de la administración IM de una formulación que contiene nalmefeno o compuesto (1).

REIVINDICACIONES

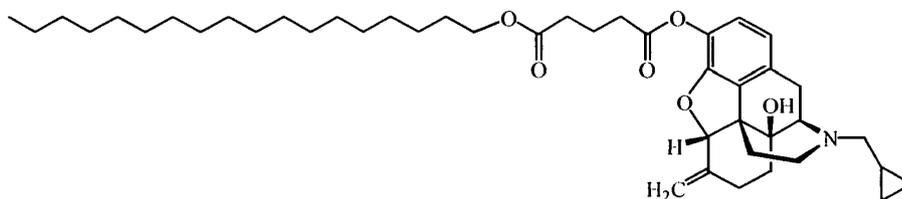
1. Un compuesto de fórmula (I)



que incluye todas sus formas estereoquímicamente isoméricas, donde R^1 es C_{16-20} alquiloxicarbonil C_{2-4} alquilo; o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o uno de sus solvatos.

2. El compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1 donde R^1 es C_{18} alquiloxicarbonil C_3 alquilo.

3. El compuesto como el reivindicado en la reivindicación 2 donde el compuesto es



4. Una composición farmacéutica que contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente activa del compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

5. Un proceso para preparar una composición farmacéutica como la reivindicada en la reivindicación 4, donde una cantidad terapéuticamente activa del compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 se mezcla íntimamente con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

6. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para usar como un medicamento.

7. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento de trastornos por abuso de sustancias.

8. El compuesto como el reivindicado en la reivindicación 7 para el tratamiento de trastornos por abuso de sustancias donde dicho trastorno es alcoholismo.

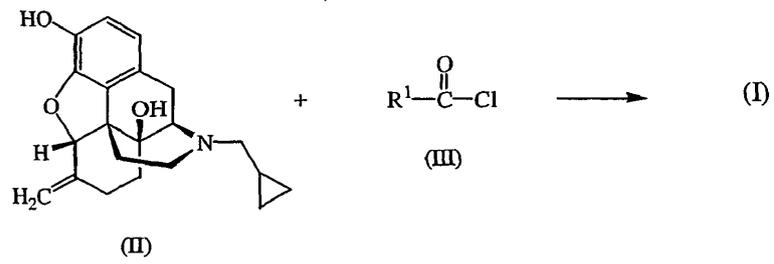
9. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para disminuir el deseo y el consumo de alcohol en pacientes dependientes del alcohol.

10. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento de trastornos de control de impulsos.

11. El compuesto como el reivindicado en la reivindicación 10 para el tratamiento de trastornos de control de impulsos donde dicho trastorno es ludopatía o adicción a las compras.

12. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos por abuso de sustancias y trastornos de control de impulsos.

13. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) como el reivindicado en la reivindicación 1, haciendo reaccionar nalmefeno (II) con un haluro de acilo de fórmula (III) en presencia de una base para recoger el ácido liberado durante la reacción,



o; si se desea, un compuesto de fórmula (I) se convierte en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, o a la inversa, una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula (I) se convierte en la base libre con un álcali; y, si se desea, preparando sus formas estereoquímicamente isoméricas.

Figura 1: concentración plasmática de nalmefeno (ng/ml) medida durante un período de 28 días después de la administración intramuscular de una formulación que contiene nalmefeno o compuesto (1)

