



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **333756**

(13) **B1**

NORGE

(51) **Int Cl.**

A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/225 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
C07D 213/02 (2006.01)
C07D 317/00 (2006.01)
C07C 271/22 (2006.01)
C07C 205/00 (2006.01)
C07C 229/00 (2006.01)
C07C 261/00 (2006.01)
C07C 269/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20035474	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2002.06.11 PCT/US2002/18689
(22)	Inng.dag	2003.12.09	(85)	Videreføringsdag	2003.12.09
(24)	Løpedag	2002.06.11	(30)	Prioritet	2001.06.11, US, 297521 2001.06.14, US, 298514 2002.03.19, US, 366090
(41)	Alm.tilgj	2004.02.09			
(45)	Meddelt	2013.09.09			
(73)	Innehaver	Xenoport Inc, 3410 Central Expressway, US-CA95051 SANTA CLARA, USA			
(72)	Oppfinner	Jia-Ning Xiang, 707 DeSoto Drive, US-CA94303 PALO ALTO, USA Mark A Gallop, c/o Argenta Discovery Ltd, 511 Orange Avenue, US-CA94022 LOS ALTOS, USA Kenneth C Cundy, 45 Summit Ridge Place, US-CA94062 REDWOOD CITY, USA Cindy X Zhou, 1054 Colorado Avenue, US-CA94303 PALO ALTO, USA Fayang G Qiu, 5 Hackett Avenue #3, US-CA94043 MOUNTAIN VIEW, USA Fenmei Yao, 2185B Stanford Avenue, US-CA94040 MOUNTAIN VIEW, USA Ian R Ollmann, 3222 Glendora Drive #103, US-CA94403 SAN MATEO, USA			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Forbindelser, anvendelse derav samt farmasøytiske sammensetninger			
(56)	Anførte publikasjoner	US 4024175 A, WO 9733858 A			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer prodrug av GABA-analoger, farmasøytiske sammensetninger av prodrug av GABA-analoger og fremgangsmåte for fremstilling av prodrug av GABA-analoger. Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også fremgangsmåte for anvendelse av prodrug av GABA-analoger og fremgangsmåter for anvendelse av farmasøytiske sammensetninger av prodrug av GABA-analoger for behandling eller hindring av vanlige sykdommer og/eller tilstander.

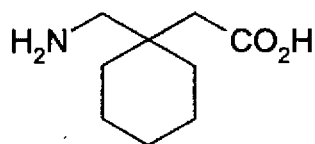
Foreliggende oppfinnelse angår generelt forbindelser valgt fra 1- $\{[(\alpha$ -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-cykloheksaneddiksyrer og farmasøytisk akseptable salter, hydrater og solvater derav. Oppfinnelsen angår videre farmasøytiske sammensetninger inneholdende en slik forbindelse og anvendelse av forbindelsene for fremstilling av farmasøytiske sammensetninger.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er GABA analoger. Gamma ("γ")-aminosmørsyre ("GABA") er en av hovedinhiberingstransmittere i sentralnervesystemet til pattedyr. GABA transporteres ikke effektivt inn i hjernen fra blodstrømmen (dvs. GABA krysser ikke effektivt blod-hjernebarrieren). Som en konsekvens av dette tilveiebringer hjerneceller i virkeligheten alt av GABA som finnes i hjernen (GABA biosyntetiseres ved dekarboksylering av glutamsyre med pyridoksalfosfat).

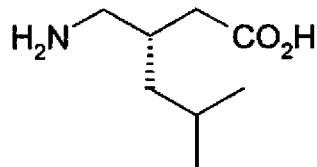
GABA regulerer neuronal eksiterbarhet gjennom binding til spesifikke membranproteiner (dvs. GABAA-reseptorer) som resulterer i åpning av en ionekanal. Inngangen til kloridionet gjennom ionekanalene fører til hyperpolarisering av mottakercellen, som, som en konsekvens av dette, hindrer transmisjon av nerveimpulser til andre celler. Lave nivåer av GABA er blitt observert hos individer som lider av epileptiske anfall, bevegelsesforstyrrelser (for eksempel multippel sklerose, skjelving, tardiv dyskinesi), panikk, angst, depresjon, alkoholisme og manisk oppførsel.

Implikasjonen av lave GABA-nivåer ved et antall vanlige sykdomstilstander og/eller vanlige medisinske forstyrrelser har stimulert intensiv interesse for fremstilling av GABA-analoger, som har overlegne farmasøytiske egenskaper sammenlignet med GABA (for eksempel evnen til å krysse blod-hjerne barrieren). Følgelig har et antall GABA-analoger med betydelig farmasøytisk aktivitet blitt syntetisert i litteraturen (se f.eks. Satzinger et al., US patentnr. 4,024,175; Silverman et al., US patentnr. 5,563,175; Horwell et al., US patentnr. 6,020,370; Silverman et al., US patentnr. 6,028,214; Horwell et al., US patentnr. 6,103,932; Silverman et al., US patentnr. 6,117,906; Silverman, internasjonal publikasjon nr. WO 92/09560; Silverman et al., internasjonal publikasjon nr. WO 93/23383; Horwell et al., internasjonal publikasjon nr. WO 97/29101, Horwell et al., internasjonal publikasjon nr. WO 97/33858; Horwell et al., internasjonal publikasjon nr. WO 97/33859; Bryans et al., internasjonal publikasjon nr. WO 98/17627; Guglietta et al., internasjonal publikasjon nr. WO 99/06671; Bryans et al., internasjonal publikasjon nr. WO 99/21824; Bryans et al., internasjonal publikasjon nr. WO 99/31057; Belliotti et al., internasjonal publikasjon nr. WO 99/31074; Bryans et al., internasjonal publikasjon nr. WO 99/31075; Bryans et al., internasjonal publikasjon

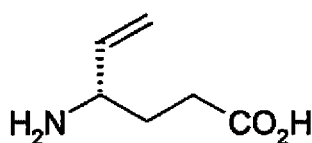
nr. WO 99/61424; Bryans et al., internasjonal publikasjon nr. WO 00/15611; Bryans, internasjonal publikasjon nr. WO 00/31020; Bryans et al,



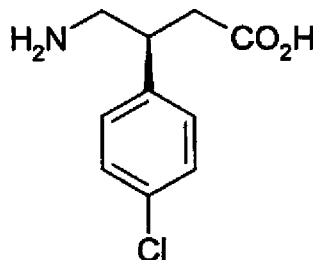
Gabapentin
(1)



Pregabalin
(2)



Vigabatrin
(3)



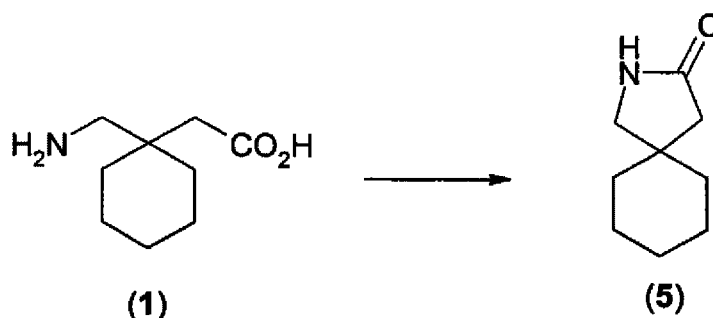
Baclofen
(4)

internasjonal publikasjon nr. WO 00/50027 og Bryans et al., internasjonal publikasjon
5 nr. WO 02/00209).

Farmasøytisk viktige GABA-analoger inkluderer for eksempel gabapentin (1), pregabalin (2), vigabatrin (3) og baklofen (4) vist ovenfor. Gabapentin er en lipofil GABA-analog som kan passerer gjennom blod-hjerne barrieren, som har blitt anvendt
10 for klinisk å behandle epilepsi siden 1994. Gabapentin har også potensielle anvendelige terapeutiske effekter når det gjelder kroniske smertetilstander (for eksempel neuropatisk smerte, muskel- og skjelettsmerte), psykiatriske forstyrrelser (for eksempel panikk, angst, depresjon, alkoholisme og manisk oppførsel), bevegelsesforstyrrelser (for eksempel multippel sklerose, skjelving, tardiv dyskinesi) etc. (Magnus, Epilepsia,
15 19900, 40:S66-S72). I dag blir gabapentin også anvendt ved klinisk behandling av neuropatisk smerte. Pregabalin, som fremviser større potensiale i prekliniske modeller for smerte og epilepsi enn gabapentin, er i dag i Fase III kliniske forsøk.

Et signifikant problem med mange GABA-analoger er intramolekylær reaksjon mellom
20 γ -aminogruppen og karboksylfunksjonaliteten som danner γ -laktam som eksemplifisert for gabapentin nedenfor. Dannelse av γ -laktam (5) gir alvorlige problemer når det gjelder å formulere gabapentin på grunn av dens toksisitet. For eksempel har gabapentin

en toksisitet (LD_{50} , mus) på mer enn 8 000 mg/kg, mens det tilsvarende laktamet (5) har en toksisitet (LD_{50} , mus) på 300 mg/kg. Som en følge av dette må dannelsen av biprodukter, slik som laktamer, i løpet av syntesen av GABA-analoger og/eller formulering og/eller lagring av GABA-analoger eller sammensetninger av GABA-analoger minimaliseres av sikkerhetsgrunner (særlig i tilfelle av gabapentin).



Problemet med laktam-kontaminering av GABA-analoger, særlig i tilfellet gabapentin, har spesielt blitt overvunnet gjennom anvendelsen av spesielle ytterligere rensingstrinn, presis valg av adjuvansmaterialer i farmasøytiske sammensetninger og nøyaktig kontroll av fremgangsmåtene (Augurt et al., US patentnr. 6,054,082). Imidlertid har forsøk på å hindre laktam-kontaminasjon ikke vært fullt ut vellykket, verken ved syntese eller lagring av GABA-analoger slik som gabapentin eller kombinasjoner derav.

Rask systemisk utskillelse er et annet signifikant problem med mange GABA-analoger innbefattende gabapentin, som, som en følge av dette, krever hyppig dosering for å opprettholde en terapeutisk eller profylaktisk konsentrasjon i systemisk sirkulasjon (Bryans et al., Med. Res. Rev., 1999, 19, 149-177). For eksempel blir doseringsregimer på 300-600 mg doser gabapentin administrert tre ganger daglig typisk anvendt for antikonvulsiv behandling. Høye doser (1800-3600 mg/d i opptelte doser) blir typisk anvendt for behandling av neuropatiske smertetilstander.

Vedvarende frigivelsesformulering er en hensiktsmessig løsning på problemet med rask systemisk utskillelse, som er godt kjent i litteraturen (se for eksempel "Remington's Pharmaceutical Sciences", Philadelphia College of Pharmacy and Science, 17. utg., 1985). Osmotiske avleveringssystemer er også anerkjente fremgangsmåter for vedvarende frigivelsesavlevering (se for eksempel, Verma et al., Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26:695-708). Mange GABA-analoger innbefattende gabapentin og pregabalin blir ikke absorbert via tykktarmen. Isteden blir disse forbindelsene typisk absorbert i tynntarmen ved den store neuronale aminosyretransportøren ("LNAA") (Jezyk et al., Pharm. Res., 1999, 16, 519-526). Den raske passeringen av vanlig doseringsformer gjennom det proksimalabsorberende området i gastrointestinalkanalen har hindret

vellykket anvendelse av vedvarende frigivelsesteknologier i forhold til mange GABA-analoger.

- Således er det et signifikant behov for effektive vedvarende frigivelsesversjoner av
- 5 GABA-analoger for å minimalisere økt doseringsfrekvens på grunn av rask systemisk utskillelse av disse forbindelsene. Det er også et behov for rene GABA-analoger (særlig gabapentin- og pregablin-analoger) som er i det vesentlige rene og ikke spontant laktamiseres i løpet av enten formulering eller lagring.
- 10 Foreliggende oppfinnelse er rettet mot disse og andre behov for å tilveiebringe slike forbindelser, farmasøytiske sammensetninger av forbindelsene og anvendelse av forbindelsene for fremstilling av medikamenter for behandling av ovenfor nevnte sykdomstilstander.
- 15 Viktig er det at forbindelsene tilveiebrakt ifølge oppfinnelsen fremviser signifikante farmasøytiske fordeler, spesielt ved anvendelse innen medisin.

I et første aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse forbindelser valgt fra 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-cykloheksaneddiksyre og farmasøytisk

20 akseptable salter, hydrater og solvater derav.

I et andre aspekt tilveiebringer foreliggende oppfinnelse farmasøytiske sammensetninger av forbindelsene ifølge oppfinnelsen. De farmasøytiske sammensetningene innbefatter generelt en forbindelse ifølge oppfinnelsen, og en

25 farmasøytisk akseptabel bærer.

Forbindelsene og de farmasøytiske sammensetningene ifølge foreliggende oppfinnelse kan anvendes i en fremgangsmåte for behandling eller forebygging av depresjon, angst, psykose, svimmelhetsanfall, hypokinesi, kraniellidelser, neurodegenerative lidelser,

30 panikk, smerte (særlig neuropatisk smerte, muskel- og skjelettsmerte), inflammasjonssykdom (for eksempel artritt), søvnløshet, gastrointestinale lidelser eller etanolabstinenssyndrom. Fremgangsmåtene involverer generelt administrering til en pasient som trenger slik behandling eller hindring i en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge oppfinnelsen.

35 I et tredje aspekt tilveiebringer følgende oppfinnelse farmasøytiske sammensetninger for behandling eller forebygging av epilepsi, depresjon, angst, psykose,

svimmelhetsanfall, hypokinesi, kraniallidelser, neurodegenerative lidelser, panikk, smerte (særlig neuropatisk smerte og muskel- og skjelettsmerte), inflammatorisk sykdom (dvs. artritt), søvnløshet, gastrointestinale lidelser eller etanolabstinenssyndrom hos en pasient som trenger slik behandling eller forebyggelse. Fremgangsmåten for
 5 anvendelse av disse involverer generelt administrasjon til en pasient som trenger slik behandling eller forebyggelse av en terapeutisk effektiv mengde av en farmasøytisk sammensetning ifølge oppfinnelsen.

Foreliggende oppfinnelse omfatter også en forbindelse som omtalt ovenfor for
 10 anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av et menneskelig eller animalsk legeme ved terapi.

I den følgende beskrivelsen har de følgende begrepene de nedenfor angitte betydningene, med mindre annet er angitt.

15

"Aktiv transport eller aktiv transportprosess" refererer til bevegelse av molekyler over cellulære membraner som:

a) er direkte eller indirekte avhengig av en energiforbundet prosess (dvs. drevet av
 20 ATP-hydrolyse, ionegradient etc.);

eller

b) finner sted ved å lette diffusjonen formidlet ved interaksjon med spesifikke
 25 transporterproteiner.

"Alkyl" refererer til et mettet eller umettet, forgrenet, rettkjedet eller cyklisk monovalent hydrokarbonradikal avledet ved fjerning av et hydrogenatom fra et enkelt karbonatom av et mor-alkan.

30

Begrepet "alkyl" er spesifikt tiltenkt å inkludere grupper som har en hvilken som helst grad eller nivå av mettetet, dvs. grupper som har kun enkle karbon-karbonbindinger, grupper som har en eller flere dobbel karbon-karbonbindinger, grupper som har en eller flere trippel karbon-karbonbindinger og grupper som har blandinger av enkle, doble og
 35 triple karbon-karbonbindinger. Hvor en spesifikk grad av mettetet er tiltenkt blir uttrykkene "alkanyl", "alkenyl" og "alkynyl" anvendt. Foretrukket innbefatter en alkylgruppe fra 1 til 20 karbonatomer, mer foretrukket fra 1 til 10 karbonatomer.

”Alkanyl” refererer til et mettet forgrenet rettkjedet eller cyklisk alkylradikal avledet ved fjerning av et hydrogenatom fra et enkelt karbonatom av et mor-alkan. Typiske alkanylgrupper inkluderer metanyl, etanyl, propanyler, slik som propan-1-yl, propan-2-yl (isopropyl), cyklopropan-1-yl, etc; butanyler slik som butan-1-yl, butan-2-yl (sek-butyl), 2-metylpropan-1-yl (isobutyl), 2-metylpropan-2-yl (t-butyl), cyklobutan-1-yl etc.; og lignende.

”Alkenyl” refererer til et umettet forgrenet, rettkjedet eller cyklisk alkylradikal som har minst en karbon-karbon dobbelbinding avledet fra fjerning av et hydrogenatom fra et enkelt karbonatom til et mor-alken. Gruppen kan være enten i cis eller trans konformasjon om dobbelbindingen(e). Typiske alkenylgrupper inkluderer etenyl; propenyler slik som prop-1-en-1-yl, prop-1-en-2-yl, prop-2-en-1-yl (allyl), prop-2-en-2-yl, cykloprop-1-en-1-yl, cykloprop-2-en-1-yl; butenyler slik som but-1-en-1-yl, but-1-en-2-yl, 2-metyl-prop-1-en-1-yl, but-2-en-1-yl, but-2-en-1-yl, but-2-en-2-yl, buta-1,3-dien-1-yl, buta-1,3-dien-2-yl, cyklobut-1-en-1-yl, cyklobut-1-en-3-yl, cyklobuta-1,3-dien-1-yl etc. og lignende.

”Alkynyl” refererer til et umettet forgrenet, rettkjedet eller cyklisk alkylradikal som har minst en karbon-karbon trippelbinding avledet ved fjerning av et hydrogenatom fra et enkelt karbonatom av et mor-alkyn. Typiske alkynylgrupper inkluderer etynyl; propynyler slik som prop-1-yn-1-yl, prop-2-yn-1-yl etc.; butynyler slik som but-1-yn-1-yl, but-1-yn-3-yl, but-3-yn-1-yl, etc.; og lignende.

”Acyl” refererer til et radikal $-C(O)R$, hvori R er hydrogen, alkyl, cykloalkyl, cykloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl som definert heri. Representative eksempler inkluderer formyl, acetyl, cykloheksylkarbonyl, cykloheksylmetylkarbonyl, benzoyl, benzylkarbonyl og lignende.

”Acylamino” (eller alternativt ”acylamido”) refererer til et radikal $-NR'C(O)R$, hvor R' og R er uavhengig hydrogen, alkyl, cykloalkyl, cykloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, som definert heri. Representative eksempler inkluderer formylamino, acetylamino (dvs. acetamido), cykloheksylkarbonylamino, cykloheksylmetyl-karbonylamino, benzoylamino (dvs. benzamido), benzylkarbonylamino og lignende.

"Acyloksy" refererer til et radikal $-\text{OC(O)R}$, hvor R er hydrogen, alkyl, cykloalkyl, cykloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl eller heteroarylalkyl som definert heri. Representative eksempler inkluderer acetyloksy (eller acetoksy), butyloksy (eller butoksy), benzoyloksy og lignende.

5

"Alkylamino" betyr et radikal $-\text{NHR}$, hvor R representerer en alkyl- eller cykloalkylgruppe som definert heri. Representative eksempler inkluderer metylamino, etylamino, 1-metyletylamino, cykloheksylamino og lignende.

10 "Alkoksy" refererer til et radikal $-\text{OR}$ hvor R representerer en alkyl- eller cykloalkylgruppe som definert heri. Representative eksempler inkluderer metoksy, etoksy, propoksy, butoksy, cykloheksyloksy og lignende.

15 "Alkoksykarbonyl" refererer til et radikal $-\text{C(O)-alkoksy}$ hvor alkoksy er som definert heri.

"Alkylsulfonyl" refererer til et radikal $-\text{S(O)}_2\text{R}$ hvor R er en alkyl- eller cykloalkylgruppe som definert heri. Representative eksempler inkluderer metylsulfonyl, etylsulfonyl, propylsulfonyl, butylsulfonyl og lignende.

20

"Alkylsulfinyl" refererer til et radikal $-\text{S(O)R}$ hvor R er en alkyl- eller cykloalkylgruppe som definert heri. Representative eksempler inkluderer metylsulfinyl, etylsulfinyl, propylsulfinyl, butylsulfinyl og lignende.

25 "Alkyltio" refererer til et radikal $-\text{SR}$ hvor R er en alkyl- eller cykloalkylgruppe som definert heri som eventuelt kan være substituert som definert heri. Representative eksempler inkluderer metyltio, etyltio, propyltio, butyltio og lignende.

"Amino" refererer til radikalet $-\text{NH}_2-$.

30

35 "Aryl" refererer til en monovalent aromatisk hydrokarbongruppe avledet ved fjerning av et hydrogenatom fra et enkelt karbonatom til et mor-aromatisk ringsystem. Typiske arylgrupper inkluderer grupper avledet fra aceantrylen, acenaftylen, acefentantrylen, antracen, azulen, benzen, krysen, koronen, fluoranten, fluren, heksacen, heksafen, heksalen, as-indacen, s-indacen, indan, inden, naftalen, oktacen, oktafen, oktale, ovalen, penta-2,4-dien, pentacen, pentalen, pentafen, perlyen, fenalen, fenantren, piken, pleiaden, pyren, pyrantren, rubicen, trifenylen, trinaftalen og lignende. Foretrukket

innbefatter en arylgruppe fra 6 til 20 karbonatomer, mer foretrukket mellom 6 og 12 karbonatomer.

”Arylalkyl” refererer til en acyklisk alkylgruppe hvori et av hydrogenatomene bundet til karbonatomet, typisk terminalt eller sp^3 karbonatom, er erstattet med en arylgruppe. Typiske arylalkylgrupper inkluderer benzyl, 2-fenyletan-1-yl, 2-fenyleten-1-yl, naftylmetyl, 2-naftyletan-1-yl, 2-naftyleten-1-yl, naftobenzyl, 2-naftofenyletan-1-yl og lignende. Der spesifikke alkyldeleer er tiltenkt blir nomenklaturen arylalkanyl, arylalkenyl og/eller arylalkynyl anvendt. Foretrukket er en arylalkylgruppe (C_6 - C_{30})arylalkyl, for eksempel alkanyl-, alkenyl- eller alkynyldelen til arylalkylgruppen er (C_1 - C_{10}) og aryldelen er (C_6 - C_{20}), mer foretrukket er en arylalkylgruppe (C_6 - C_{20})arylalkyl, for eksempel alkanyl, alkenyl eller alkynyldelen til arylalkylgruppen er (C_1 - C_8) og aryldelen er (C_6 - C_{12}).

”Arylalkyloksy” refererer til en $-O$ -arylalkylgruppe hvor arylalkyl er som definert heri.

”Aryloksykarbonyl” refererer til et radikal $-C(O)-O$ -aryl hvori aryl er som definert heri.

”AUC” er arealet under plasmalegemiddelkonsentrasjon versus tid kurven ekstrapolert fra 0 til uendelig.

”Karbamoyl” refererer til radikalet $-C(O)N(R)_2$ hvor hver R-gruppe er uavhengig hydrogen, alkyl, cykloalkyl eller aryl som definert heri, som eventuelt har substituert, som definert heri.

”Karboksy” betyr radikal $-C(O)OH$.

”Karcinogen potens (TD_{50})” (se Peto et al., Environmental Health Perspectives 1984, 58, 1-8) er definert for en bestemt forbindelse i en gitt dyreart som den kroniske dosemengden i mg/kg kroppsvekt/dag som vil indusere tumorer i halvparten av testdyrene ved slutten av et standard livsløp for artene. Siden tumorene av interesse ofte opptrer hos kontrolldyrene er TD_{50} mer presist definert som: den dose-mengden i mg/kg kroppsvekt/dag som, hvis den administreres kronisk for standard livsløp for arten, vil halvere sannsynligheten for å holde seg uten tumorer gjennom perioden. En TD_{50} kan beregnes for en hvilken som helst bestemt ny type plasma for et hvilket som helst vev, eller for en hvilken som helst kombinasjon av disse.

"C_{maks}" er den høyeste legemiddelkonsentrasjon observert i plasma etterfølgende en ekstravaskulær dose av legemiddel.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan identifiseres enten ved deres kjemiske struktur og/eller kjemiske navn. Når den kjemiske strukturen og det kjemiske navnet er i konflikt er den kjemiske strukturen bestemmende for identiteten til forbindelsen. Forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan inneholde et eller flere kirale sentere og/eller dobbelbindinger, og kan derfor eksistere som stereoisomerer slik som dobbelbinding isomere (dvs. geometriske isomere), enantiomerer eller diastereomerer. Følgelig inkluderer de kjemiske strukturene angitt heri alle mulige enantiomerer og isomerer av illustrerte forbindelser som inkluderer den stereoisomere rene formen (for eksempel geometrisk rene, enantiomer ren eller diastereomer ren) og enantiomere og stereoisomere blandinger. Enantiomere og stereoisomere blandinger kan løses opp i deres komponentenantomerer eller -stereoisomerer ved anvendelse av separasjonsteknikker eller kirale synteseteknikker godt kjente for fagmannen. Forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan også eksistere i flere tautomere former som inkluderer enolformen, ketoformen og blandinger derav. Følgelig innbefatter de kjemiske strukturene angitt heri alle mulige tautomere former av de illustrerte forbindelsene. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også anvendes som isotopisk merkede forbindelser, hvor ett eller flere atomer har en atommasse forskjellig fra atommassen som vanligvis finnes i naturen. Eksempler på isotoper som kan inkorporeres i forbindelsene ifølge oppfinnelsen inkluderer ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F og ³⁶Cl. Videre er det å forstå at når bestemte strukturer av forbindelsen ifølge oppfinnelsen er illustrert, indikerer klammer bindingspunktet for den bestemte strukturen til resten av molekylet.

"Sammensetning ifølge oppfinnelsen" refererer til minst en forbindelse ifølge oppfinnelsen og en farmasøytisk akseptabel bærer, med hvilken forbindelsen administreres til en pasient. Når de administreres til en pasient blir forbindelsene ifølge oppfinnelsen administrert i isolert form, som betyr separert fra en syntetisk, organisk reaksjonsblanding.

"Cyano" betyr radikalet –CN.

"Cykloalkyl" refererer til et mettet eller umettet cyklisk alkylradikal. Hvorens en spesifikk grad av mettetethet er tiltenkt blir nomenklaturen "cykloalkanyl" eller "cykloalkenyl" anvendt. Typiske cykloalkylgrupper inkluderer grupper avledet fra syklopropan,

cyklobutan, cyklopentan, cykloheksan og lignende. Foretrukket er cykloalkylgruppen (C₃-C₁₀)cykloalkyl, mer foretrukket (C₃-C₇)cykloalkyl.

”Cykloheteroalkyl” refererer til et mettet eller umettet cyklisk alkylradikal hvori et eller
 5 flere karbonatomer (og eventuelle assosierte hydrogenatomer) uavhengig er erstattet med samme eller forskjellig heteroatom. Typiske heteroatomer for å erstatte karbonatomer inkluderer N, P, O, S, Si etc. Hvor en spesifikk grad av mettetethet er tiltenkt blir nomenklaturen ”cykloheteroalkanyl” eller ”cykloheteroalkenyl” anvendt. Typiske cykloheteroalkylgrupper inkluderer grupper avledet fra epoksid, imidazolidin,
 10 morfolin, piperazin, piperidin, pyrazolidin, pyrrolidin, kinuklidin og lignende.

”Cykloheteroalkyloksykarbonyl” refererer til et radikal –C(O)–OR, hvor R er et cykloheteroalkyl som definert heri.

15 ”Dialkylamino” betyr et radikal –NRR’ hvori R og R’ uavhengig representerer en alkyl- eller cykloalkylgruppe som definert heri. Representative eksempler inkluderer dimetylamino, metyletylamino, di-(1-metyletyl)amino, (cykloheksyl)(metyl)amino, (cykloheksyl)(etyl)amino, (cykloheksyl)(propyl)amino og lignende.

20 ”Halo” betyr fluor, klor, brom eller jod.

”Heteroalkyloksy” betyr en –O-heteroalkylgruppe hvor heteroalkyl er som definert heri.

”Heteroalkyl, heteroalkanyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl” refererer til et alkyl-,
 25 alkanyl-, alkenyl- og alkynylradikal, respektivt, hvori et eller flere karbonatomer (og eventuelt assosierte hydrogenatomer) hver er uavhengig erstattet med like eller forskjellige heteroatomgrupper. Typiske heteroatomgrupper inkluderer –O-, –S-, –O–O-, –S–S-, –O–S-, –NR’-, =N–N=, –N=N–, –N=N–NR’-, –PH-, –P(O)₂-, –O–P(O)₂-, –S(O)-, –S(O)₂-, –SnH₂- og lignende, hvor R’ er hydrogen, alkyl,
 30 substituert alkyl, cykloalkyl, substituert cykloalkyl, aryl eller substituert aryl.

”Passiv diffusjon” refererer til opptak av et middel som ikke formidles ved et spesifikt transporterprotein. Et middel som i det vesentlige er ute av stand til passiv diffusjon har en permeabilitet over et standardcellemonolag (for eksempel Caco-2) in vitro på mindre
 35 enn 5×10^{-6} cm/sek, og vanligvis mindre enn 1×10^{-6} cm/sek. (under fravær av en effluks mekanisme).

”Farmasøytisk akseptabel” betyr godkjent eller godtakbart av en regulerende statlig myndighet eller listet i US Pharmacopoeia eller andre generelt anerkjente farmakopoeia for anvendelse hos dyr, og mer spesifikt hos mennesker.

5 ”Farmasøytisk akseptabelt salt” refererer til et salt av en forbindelse ifølge oppfinnelsen, som er farmasøytisk akseptabel og fremviser ønsket farmakologisk aktivitet av mor-forbindelsen. Slike salter inkluderer:

- (1) syreaddisjonssalter dannet med uorganiske syrer, slik som saltsyre,
 10 hydrobromsyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre og lignende; eller dannet med organiske syrer slik som maursyre, propionsyre, heksansyre, cyklopentanpropionsyre, glykolsyre, pyrodruesyre, melkesyre, malonsyre, ravsyre, eplesyre, maleinsyre, fumarsyre, vinsyre, sitronsyre, benzosyre, 3-(4-hydroksybenzoyl)benzosyre, kanelsyre, mandelsyre, metansulfonsyre,
 15 etansulfonsyre, 1,2-etan-disulfonsyre, 2-hydroksyetansulfonsyre, benzensulfonsyre, 4-klorbensensulfonsyre, 2-naftalensulfonsyre, 4-toluensulfonsyre, kamfersulfonsyre, 4-metylbicyklo[2.2.2]-okt-2-en-1-karboksylysyre, glukohheptonsyre, 3-fenylpropionsyre, trimetyleddiksyre, tertiær butyleddiksyre, laurylsvovelsyre, glukonsyre, glutamsyre, hydroksynaftansyre,
 20 salicylsyre, stearinsyre, mukonsyre og lignende; eller
- (2) salter dannet med et surt proton til stede i mor-forbindelsen som erstattes med et metallion, for eksempel et alkalimetallion, et jordalkalimetallion, eller et aluminiumion; eller koordinerer med en organisk base, slik som etanolamin,
 25 dietanolamin, trietanolamin, N-metylglukamin og lignende.

”Farmasøytisk akseptable vehikler” refererer til et fortynningsmiddel, adjuvans, eksipiens eller bærer med hvilken forbindelsen ifølge oppfinnelsen administreres.

30 ”Pasient” inkluderer mennesker. Begrepet ”menneske” og ”pasient” anvendes innbyrdes utbyttbart.

”Forebygge” eller ”forebyggelse” refererer til en reduksjon i risiko for at en tiltenkt sykdom eller forstyrrelse (dvs. som forårsaker at minst et av de kliniske symptomene til
 35 sykdommen ikke er blitt utviklet hos en pasient som eksponeres for eller er forhåndsdisponert for sykdommen, men ennå ikke har opplevd eller uttrykt symptomene til sykdommen).

”Prodrug” refererer til et derivat av et legemiddelmolekyl som krever en transformasjon i kroppen for å frigi det aktive legemiddelet. Prodrug er hyppig (selv om det ikke er nødvendig) farmakologisk inaktive til de omdannes til mor-legemiddelet.

5

”Prodel” refererer til en form av beskyttende gruppe som når den anvendes for å maskere en funksjonell gruppe i et legemiddelmolekyl omdanner legemiddelet til et prodrug. Typisk vil prodelene bindes til legemiddelet via bindinger som spaltes enzymatisk eller ikke-enzymatisk in vivo.

10

”Beskyttende gruppe” refererer til en gruppe atomer som når de bindes til en reaktiv funksjonell gruppe i et molekyl maskerer, reduserer eller hindrer reaktiviteten til den funksjonelle gruppen. Eksempler på beskyttende grupper kan finnes i Greene et al., ”Protective Groups in Organic Chemistry”, (Wiley, 2. utg., 1991) og Harrison et al., ”Compendium of Synthetic Organic Methods”, volumer 1-8 (John Wiley & Sons, 1971-1996). Representative aminobeskyttende grupper inkluderer formyl, acetyl, trifluoracetyl, benzyl, benzyloksykarbonyl (”CBZ”), tert-butoksykarbonyl (”Boc”), trimetylsilyl (”TMS”), 2-trimetylsilyletansulfonyl (”SES”), trityl og substituerte tritylgrupper, allyloksykarbonyl, 9-fluorenylmetyloksykarbonyl (”Fmoc”), nitro-
 veratryloksykarbonyl (”Nvoc”) og lignende. Representative hydroksybeskyttende grupper inkluderer de hvor hydroksygruppen enten er acylert eller alkylert, slik som benzyl, og tritylestere så vel som alkyletere, tetrahydropyranyleter, trialkylsilyleter og allyleter.

25

”Transporterprotein” refererer til et protein som har en direkte eller indirekte rolle i å transportere et molekyl inn i og/eller gjennom en celle. For eksempel kan et transporterprotein være bærertransportører, kotransportører, mot-transportører, uniporter, symporter, antiporter, pumper, likevektstransportere, konsentrasjons transportere og andre proteiner, som formidler aktiv transport, energiavhengig transport, lett diffusjon, utbyttermekanismer og spesifikke absorpsjonsmekanismer.

30

Transporterproteiner kan også være membranbundne proteiner som gjenkjenner et substrat og bevirker dets inngang inn i eller ut av en celle ved en bærerformidlet transporter eller ved reseptorformidlet transporter. Et transporterprotein kan også være et intracellulært uttrykt protein som deltar i trafikkering av substrater gjennom eller ut
 av en celle. Transporterproteiner kan også være proteiner eller glykoproteiner eksponert på overflaten til en celle som ikke direkte transporterer et substrat, men bindes til substratet og holder det i nærheten av en reseptor eller transporterprotein som bevirker

35

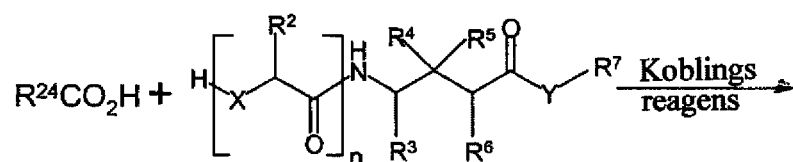
- at substratet kommer inn i eller gjennom cellen. Eksempler på bærerproteiner inkluderer: intestinal- og levergallesyretransport, dipeptidtransportere, oligopeptidtransporter, enkle sukkertransportere (for eksempel SGLT1), fosfattransportere, monokarboksytsyretransportere, P-glykoproteintransportere, organiske aniontransportere (OAT) og organiske kationtransportere. Eksempler på reseptorformidlede transportproteiner inkluderer virale reseptorer, immunoglobulinreseptorer, bakterielle toksinreseptorer, plantelektinreseptorer, bakterielle adhesjonsreseptorer, vitamintransportere og cytokinvekstfaktorreseptorer.
- 10 "Behandle" eller "behandling" av en hvilken som helst sykdom eller forstyrrelse refererer i en utførelsesform til lindring av sykdommen eller tilstanden (dvs. stoppe eller redusere utviklingen av sykdommen eller minst et av de kliniske symptomene derav). I en annen utførelsesform refererer "behandle" eller "behandling" til lindring av minst en fysisk parameter, som ikke pasienten kan se forskjell på. I en ytterligere utførelsesform refererer "behandle" eller "behandling" til inhibering av sykdommen eller forstyrrelsen, enten fysisk (for eksempel stabilisering av et symptom pasienten ikke kan se forskjell på), fysiologisk (for eksempel stabilisere en fysisk parameter), eller begge. I en ytterligere utførelsesform refererer "behandle" eller "behandling" til og forsinket utbruddet av sykdommen eller forstyrrelsen.
- 20 "Terapeutisk effektiv mengde" betyr mengden av en forbindelse som, når den administreres til en pasient for å behandle sykdommen, er tilstrekkelig til å bevirke slik behandling for sykdommen. "Terapeutisk effektiv mengde" vil variere avhengig av forbindelsen, sykdommen og dens alvorlighet og pasientens alder, vekt etc..
- 25 I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er forbindelsen valgt fra 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-cykloheksaneddiksyre og natriumsaltet derav.
- 30 I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen er forbindelsen 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-cykloheksaneddiksyre.
- I nok en utførelsesform av oppfinnelsen er forbindelsen natriumsaltet av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-cykloheksaneddiksyre.
- 35 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan oppnås via syntetiske fremgangsmåter illustrert i Skjemaene 1-17. Flere fremgangsmåter er blitt beskrevet i litteraturen for syntese av

GABA-analoger (se for eksempel Satzinger et al., US patentnr. 4,024,175; Silverman et al., US patentnr. 5,563,175; Horwell et al., US patentnr. 6,020,370; Silverman et al., US patentnr. 6,028,214; Horwell et al., US patentnr. 6,103,932; Silverman et al., US patentnr. 6,117,906; Silverman, internasjonal publikasjon nr. WO 92/09560; Silverman et al, internasjonal publikasjon nr. WO 93/23383; Horwell et al., internasjonal publikasjon nr. WO 97/29101, Horwell et al., internasjonal publikasjon nr. WO 97/33858; Horwell et al., internasjonal publikasjon nr. WO 97/33859; Bryans et al., internasjonal publikasjon nr. WO 98/17627; Guglietta et al., internasjonal publikasjon nr. WO 99/08671; Bryans et al., internasjonal publikasjon nr. WO 99/21824; Bryans et al., internasjonal publikasjon nr. WO 99/31057; Belliotti et al, internasjonal publikasjon nr. WO 99/31074; Bryans et al, internasjonal publikasjon nr. WO 99/31075; Bryans et al., internasjonal publikasjon nr. WO 99/61424; Bryans et al., internasjonal publikasjon nr. WO 00/15611; Bryans, internasjonal publikasjon nr. WO 00/31020; og Bryans et al, internasjonal publikasjon nr. WO 00/50027. Andre fremgangsmåter er kjente i litteraturen for syntese av GABA-analoger, som fagmannen har tilgang til. Prodelen beskrevet heri er kjente i litteraturen og kan fremstilles og festes til GABA-analoger ved etablerte fremgangsmåter (se for eksempel Green et al., "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2. utg., 1991); Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods", vol. 1-8 (John Wiley & Sons, 1971-1996); "Beilstein Handbook of Organic Chemistry", Beilstein Institute of Organic Chemistry, Frankfurt, Tyskland; Feiser et al., "Reagents for Organic Synthesis", Volumer 1-17, Wiley Interscience; Trost et al., "Comprehensive Organic Synthesis", Pergamon Press, 1991; "Theilheimer's Synthetic Methods of Organic Chemistry", volumer 1-45, Karger, 1991; March, "Advanced Organic Chemistry", Wiley Interscience, 1991; Larock "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989; Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1995, Bodanzsky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer Verlag, 1984; Bodanzsky, "Practice of Peptide Synthesis", Springer Verlag, 1984).

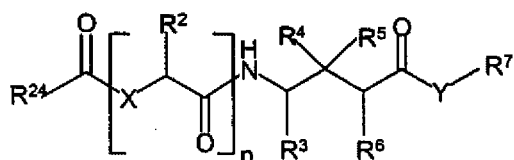
Følgelig er utgangsmaterialer anvendelige for fremstilling av forbindelser ifølge oppfinnelsen og intermediater derav kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles ved godt kjente syntesefremgangsmåter. Andre fremgangsmåter for syntese beskrevet heri er enten beskrevet i litteraturen eller vil være nærliggende for fagmannen i lys av referansene tilveiebrakt ovenfor og kan anvendes for å syntetisere forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Følgelig er fremgangsmåtene presentert i skjemaene heri illustrative og ikke uttømmende.

I et hvilket som helst av skjemaene nedenfor, etter aminogruppen til GABA-analogen er blitt funksjonalisert med en prodel eller annen beskyttende gruppe, kan karboksylsyregruppen omdannes til en ester eller tioester ved en hvilken som helst syntesefremgangsmåte, som er godt kjent i litteraturen. I en foretrukket utførelsesform kan GABA-analogene omsettes med en alkohol eller tiol under nærvær av et koblingsreagens (for eksempel karbodiimid og dimetylaminopyridin) for å gi esteren. I en annen foretrukket utførelsesform kan GABA-analogene omsettes med et alkylhalogenid under nærvær av en base for å gi esteren. Andre fremgangsmåter for omdanning av GABA-analoger til estere og tioestere er kjente ved gjennomgang av referansene tilveiebrakt heri.

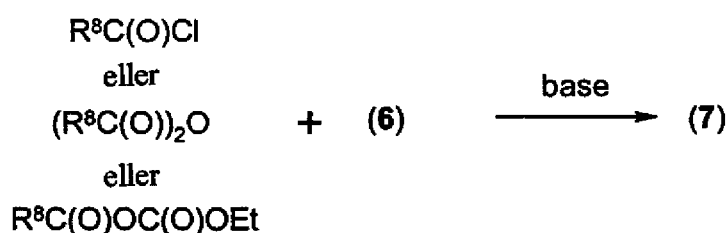
Skjema 1



(6)



(7)

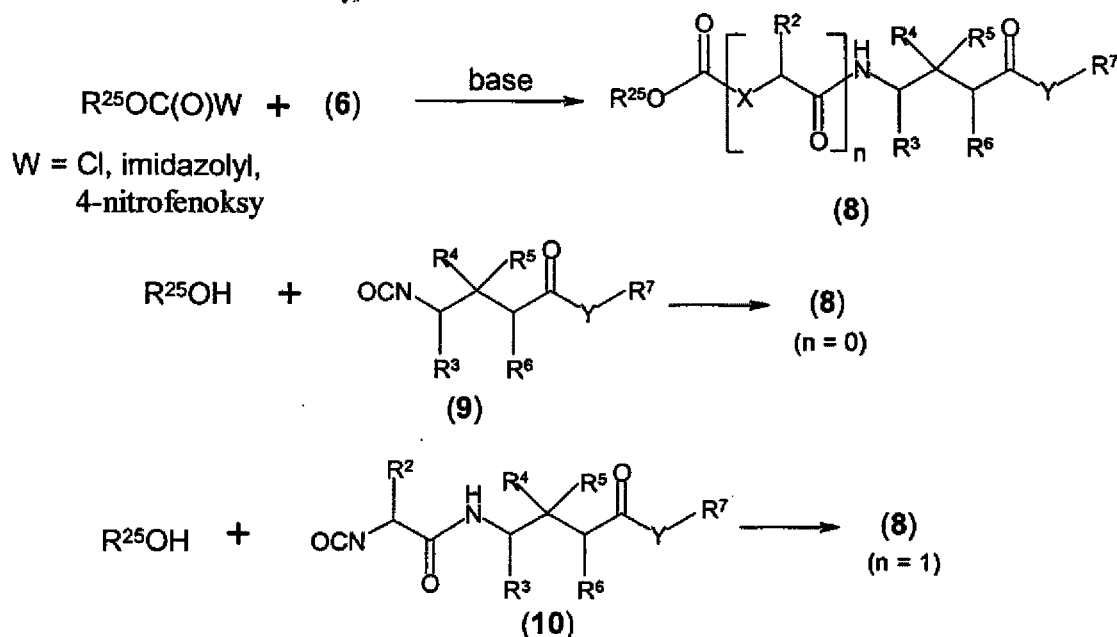


15

Som illustrert ovenfor i Skjema 1 kan karboksylsyrer kobles direkte til den terminale amino (eller hydroksyl) gruppen til GABA-analogderivatene (6) for å gi addukter (7). Reagenser for å utføre denne reaksjonen er godt kjente for fagmannen og inkluderer karbodiimider, ammoniumsalter, fosfoniumsalter etc. Alternativt kan reaksjon mellom karboksylsyrederivater, slik som acylklorider, symmetriske anhydrider eller blandede anhydrider og GABA-analoger (6) under nærvær av base (for eksempel hydroksid, tertiære aminer etc.) anvendes for å syntetisere (7).

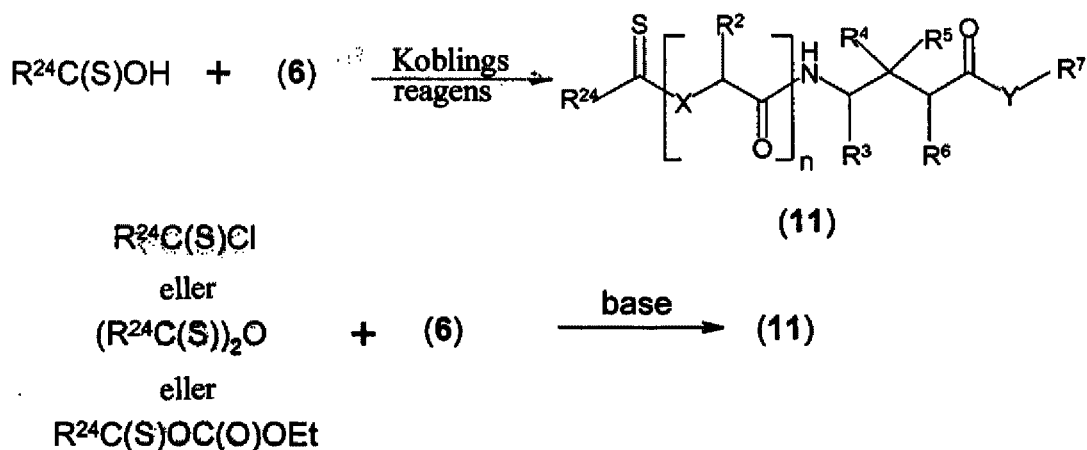
16

Skjema 2



Som illustrert i Skjema 1 kan GABA-analogderivater (6) omdannes til karbamater (8) ved behandling med forskjellige karbonsyrederivater under nærvær av base (for eksempel hydroksid, tertiære aminer etc.). Alternativt kan den godt kjente addisjonen av alkoholer til isocyanater (9) eller (10) anvendes for å syntetisere (8).

Skjema 3



10

Som illustrert i Skjema 3 kan GABA-analogderivater (6) omdannes til tioamider (11) ved reaksjon med et tiosyrer under nærvær av koblingsreagenser. Reagenser for å utføre denne reaksjonen er godt kjente for fagmannen og inkluderer karbodiimider, ammoniumsalter, fosfoniumsalter etc. Alternativt kan reaksjonen mellom

15

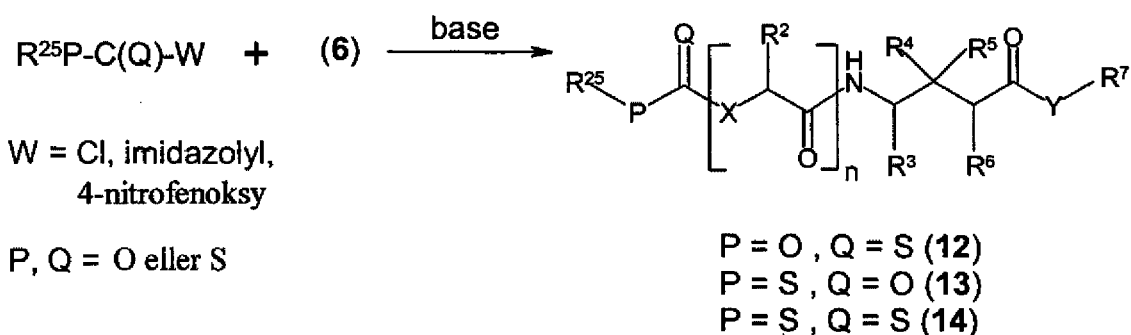
tiosyrederivater, slik som tioacylklorider, symmetriske anhydrider eller blandede anhydrider og (6) under nærvær av en base (for eksempel hydroksid, tertiære aminer etc.) anvendes for å syntetisere tioamider (11). I en ytterligere anvendt fremgangsmåte kan amider (7) omdannes til tioamider (11) ved oppvarming under nærvær av fosforpentasulfid (når $n = 0$).

Tiokarbamater (12) og (13) kan syntetiseres fra reaksjon mellom de tilsvarende tiokarbonatderivatene (dvs. $P = O$, $Q = S$ og $P = S$, $Q = O$, respektivt) hvor W er klorid, imidazolyl eller 4-nitrofenoksy og GABA-analogderivater (6) under nærvær av base.

Tiokarbamat (13) kan også dannes ved reaksjon mellom et tiol og isocyanater (9) eller (10). Ditiokarbamat (14) ($P = S$, $Q = S$) kan fremstilles ved reaksjon mellom GABA-analoger (6) og ditiokarbonatderivat (dvs. P og $Q = S$) hvor W er klorid, imidazolyl eller 4-nitrofenoksy under nærvær av base (se Skjema 4).

15

Skjema 4



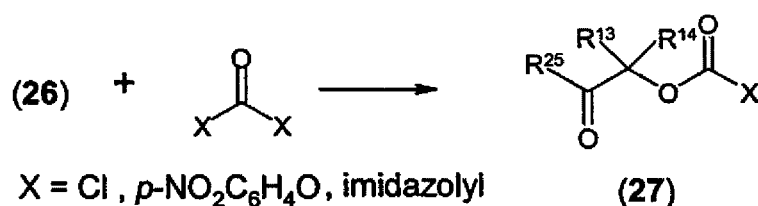
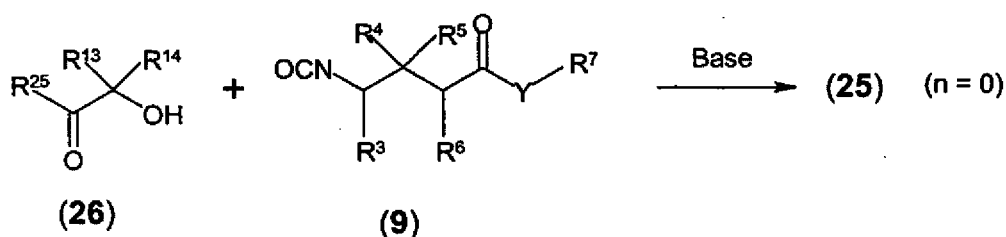
Fremgangsmåte for fremstilling av beslektede acyloksyalkylkarbamatforbindelser har blitt beskrevet i litteraturen (Alexander, US patentnr. 4,760,057; Alexander, US patentnr. 4,916,230; Alexander, US patentnr. 5,466,811; Alexander, US patentnr. 5,684,018).

Andre forbindelser ifølge oppfinnelsen kan syntetiseres fra passende ketokarbamat derivat via denne Baeyer-Villiger type oksidasjonen, forutsatt at de ikke inneholder kjemiske funksjonaliteter som kan brytes ned eller omdannes under reaksjonsbetingelsene.

Ketokarbamater (25) kan fremstilles fra de tilsvarende α -hydroksyketonforbindelsene (26) eller direkte via reaksjon med isocyanat (9), eller først ved omdanning av α -hydroksyketonforbindelsen til et haloformat eller aktivert karbonatintermediat (27) og deretter omsetting med forbindelse (19) som illustrert i Skjema 10.

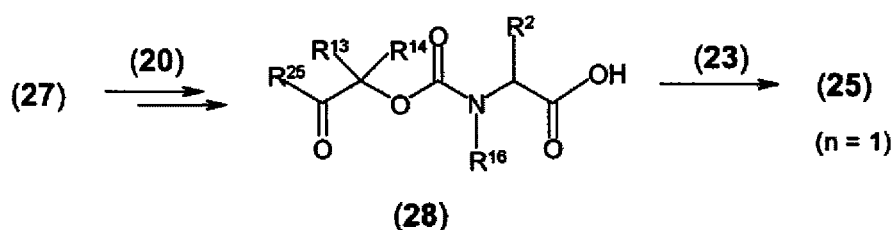
18

Skjema 10



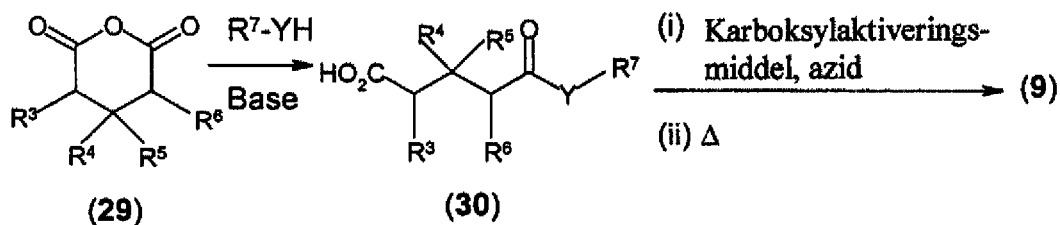
Alternativt kan ketokarbamat (25) fremstilles på en trinnvis måte via α -aminosyre
 5 karbamatet (28) som illustrert i Skjema 11, etterfølgende koblingsmetodologiene
 beskrevet ovenfor.

Skjema 11



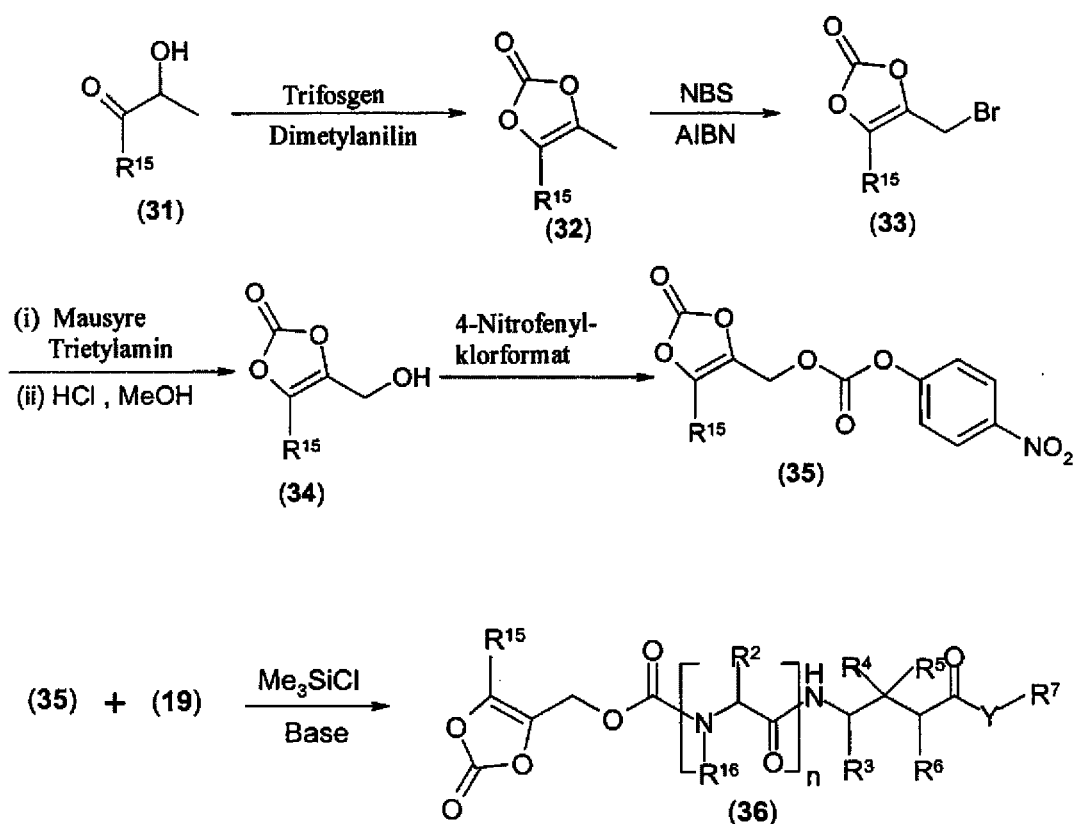
Bemerk at en fremgangsmåte for fremstilling av isocyanatderivater av GABA-analoger
 10 (dvs. forbindelser (9)) anvendt i Skjema 10 ovenfor begynner med passende 6-leddet
 anhydrid (29) som illustrert i Skjema 12. Anhydridringen åpnes ved reaksjon med en
 alkohol eller tionukleofil for å gi karboksylsyre (30). Denne forbindelsen omdannes til
 intermediatacylazidet i enten en 2-trinnssekvens (dvs. først aktivering av
 karboksylgruppen som et blandet anhydrid, acylhalid eller syntetisert ekvivalent og
 15 deretter substituert med azid) eller direkte (for eksempel ved behandling med
 Ph₂P(O)N₃). Curtisomleiring av acylazidintermediatet ved termolyse i passende
 løsemiddel (for eksempel toluen) ved en temperatur mellom 0°C og 120°C i isocyanat
 (9). Eventuelt blir isocyanatet ikke isolert, men heller generert in situ og reaksjonen blir
 stoppet ved reaksjon med α -hydroksyketon (26) for å gi det ønskede produktet (25).

Skjema 12



- En fremgangsmåte for syntese av oksodioksolenylmetylkarbamatprodrug (36) er beskrevet i Skjema 13. Hydroksyketon (31) behandles med fosgen eller karbonyldiimidazol under nærvær av base for å gi cyklisk karbonat (32). Fri radikalbromering med N-bromsuksinimid og azoisobutyronitril gir bromid (33), som omdannes til alkohol (34). Alkohol (34) overføres til dikarbonat (35) ved reaksjon med 4-nitrofenylklorformat, som deretter omsettes med GABA-analogderivatene (19) for å gi prodrug (36). Alternativt gir reaksjon med forbindelse (34) med isocyanat (9) forbindelse (36), hvor n er 0.

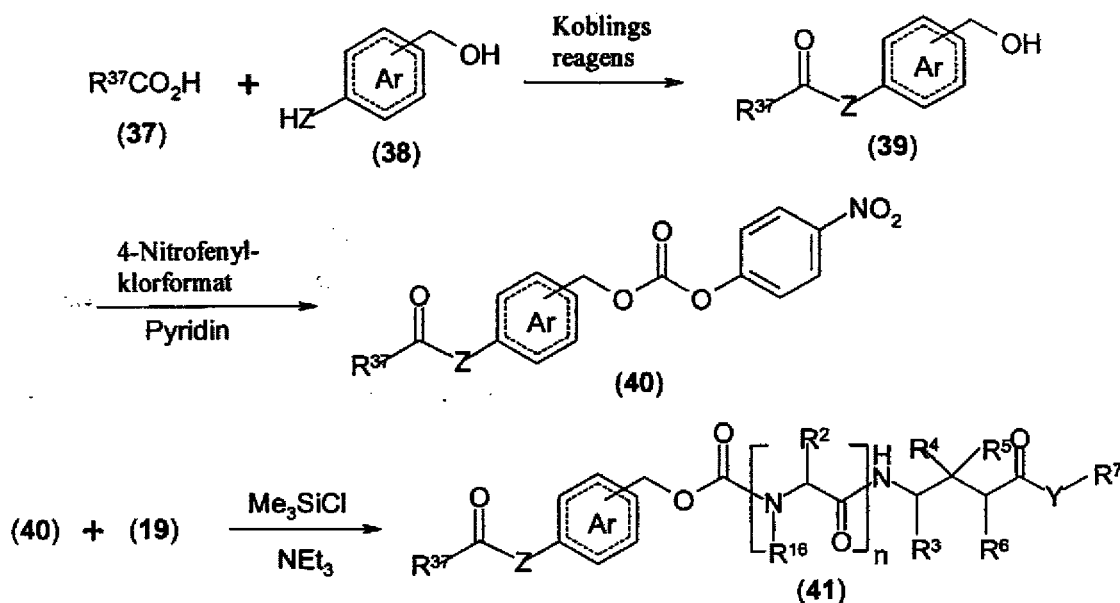
Skjema 13



- Forbindelse (41) kan syntetiseres ved fremgangsmåten beskrevet i Skjema 14. Karboksylsyre (37) kobles til alkohol (38) (for eksempel dicykloheksylkarbodiimid og

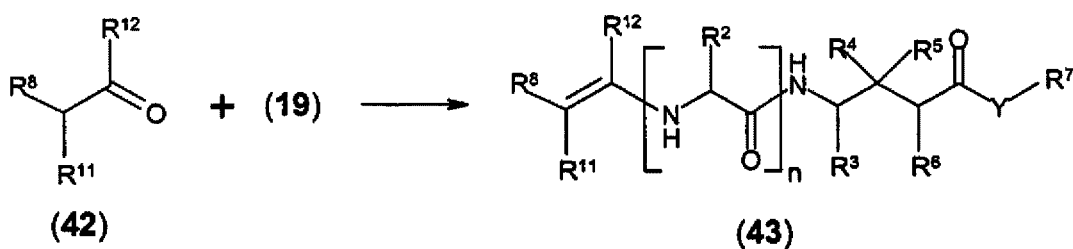
pyridin) for å gi ester (39). Ester (39) omdannes til aktivt karbonat (40) ved reaksjon med 4-nitrofenyl klorformat, som deretter omsettes med GABA-analog derivat (19) for å gi prodrugforbindelse (41).

Skjema 14



Enaminoprodrug slik som (43) kan enkelt syntetiseres ved å omsette aktiverte karbonylforbindelser (42) med GABA-analogderivater (19) (hvor $R^{16} = H$), eventuelt under nærvær av et sekundært amin som katalysator, under dehydreringsbetingelser som vist i Skjema 15.

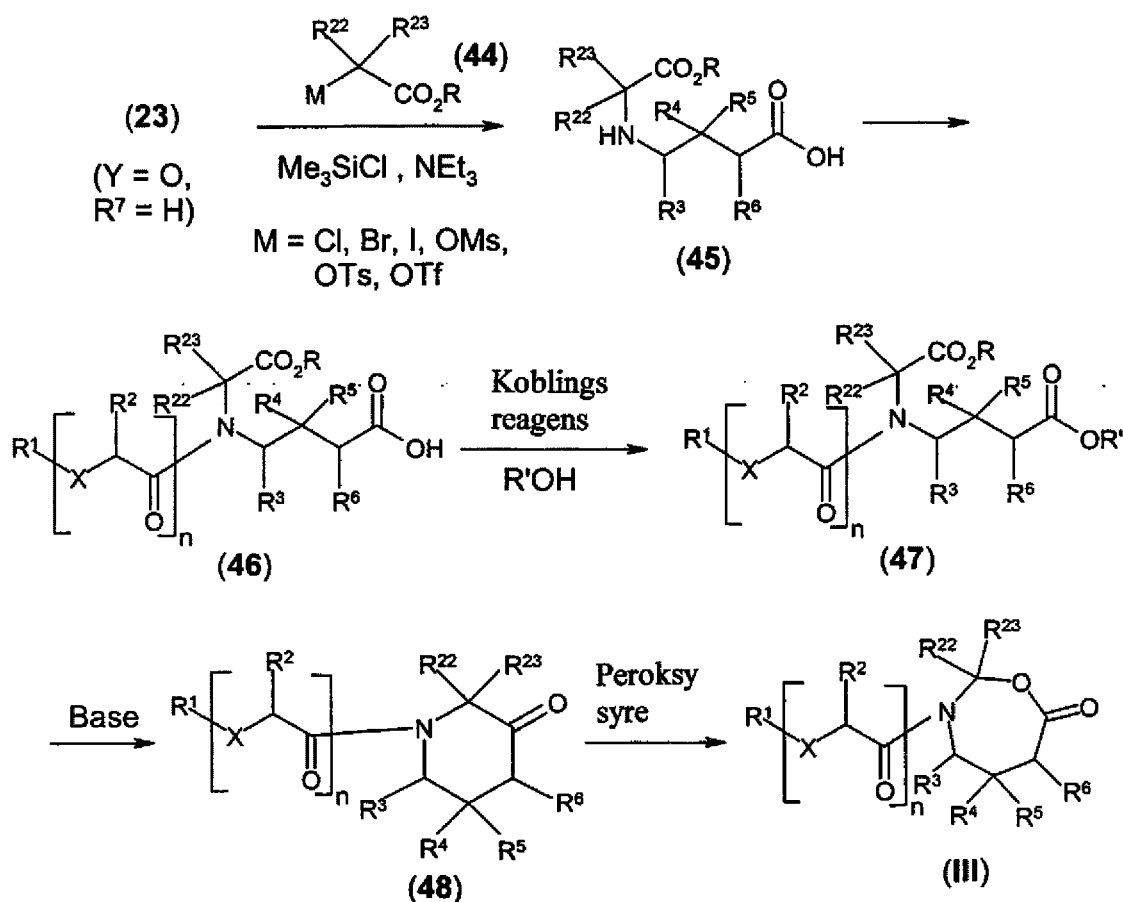
Skjema 15



Forbindelser (III) kan syntetiseres ved hjelp av ruten illustrert i Skjema 16. Reaksjon mellom GABA-analog (23) og et α -aktivert esterderivat (44) gir aminoester (45).

Aminogruppen til (45) blokkeres ved acylering for å gi (46) (for eksempel ved anvendelse av fremgangsmåten beskrevet ovenfor) og den frie syren forestres under standardbetingelser for å gi diesteren (47). Dieckman-kondensasjon fulgt av dekarboksylering gir keton (48). Peroksysyreoksidering gir deretter lakton (III).

Skjema 16



En forbindelse eller en farmasøytisk sammensetning i henhold til foreliggende oppfinnelse blir administrert til en pasient, foretrukket et menneske som lider av epilepsi, depresjon, angst, psykose, svimmelhetsanfall, hypokinesi, kraniallidelser, neurodegenerative lidelser, panikk, smerte (særlig neuropatisk smerte og muskel- og skjelettsmerte), inflammasjonssykdom (for eksempel artritt), søvnløshet, gastrointestinale lidelser eller etanolabstinenssyndrom. Videre, i visse utførelsesformer, blir forbindelser og/eller sammensetninger ifølge oppfinnelsen administrert til en pasient, foretrukket et menneske, som et forebyggende tiltak ovenfor forskjellige sykdommer eller tilstander. Således kan forbindelser og/eller sammensetninger ifølge oppfinnelsen administreres som et forebyggende tiltak til en pasient som har en forhåndsdisponering for epilepsi, depresjon, angst, psykose, svimmelhetsanfall, hypokinesi, kraniallidelser, neurodegenerative lidelser, panikk, smerte (særlig neuropatisk smerte og muskel- og skjelettsmerte), inflammasjonssykdom (for eksempel artritt), søvnløshet, gastrointestinale forstyrrelser og etanolabstinenssyndrom. Følgelig kan forbindelsen og/eller sammensetningene ifølge oppfinnelsen anvendes for å forebygge en sykdom eller tilstand og samtidig behandle en annen (for eksempel hindre

psykose mens gastrointestinale forstyrrelser behandles; hindre neuropatisk smerte mens etanolabstinenssyndrom behandles).

Foretrukket kan forbindelsene og/eller sammensetningene ifølge oppfinnelsen anvendes
 5 for behandling av depresjon, angst, psykose, svimmelhetsanfall, hypokinesi, kraniallidelser, neurodegenerative lidelser, panikk, smerte (særlig neuropatisk smerte og muskel- og skjelettsmerte), inflammasjonssykdom (for eksempel artritt), søvnløshet, gastrointestinale lidelser eller etanolabstinenssyndrom bestemmes ved fremgangsmåter beskrevet i litteraturen (se for eksempel Satzinger et al., US patentnr. 4,024,175;
 10 Satzinger et al., US patentnr. 4,087,544; Woodruff, US patentnr. 5,084,169; Silverman et al., US patentnr. 5,563,175; Singh, US patentnr. 6,001,876; Horwell et al., US patentnr. 6,020,370; Silverman et al., US patentnr. 6,028,214; Horwell et al., US patentnr. 6,103,932; Silverman et al., US patentnr. 6,117,906; Silverman, internasjonal publikasjon nr. WO 92/09560; Silverman et al., internasjonal publikasjon nr. WO
 15 93/23383; Horwell et al., internasjonal publikasjonsnr. WO 97/29101, Horwell et al., internasjonal publikasjon nr. WO 97/33858; Horwell et al., internasjonal publikasjon nr. WO 97/33859; Bryans et al., internasjonal publikasjon nr. WO 98/17627; Guglietta et al., internasjonal publikasjon nr. WO 99/08671; Bryans et al., internasjonal publikasjon nr. WO 99/21824; Bryans et al., internasjonal publikasjon nr. WO 99/31057; Magnus-
 20 Miller et al., internasjonal publikasjon nr. WO 99/37296; Bryans et al., internasjonal publikasjon nr. WO 99/31075; Bryans et al., internasjonal publikasjon nr. WO 99/61424; Pande, internasjonal publikasjon nr. WO 00/23067; Bryans, internasjonal publikasjon nr. WO 00/31020; og Bryans et al., internasjonal publikasjon nr. WO 00/50027 og Bryans et al., internasjonal publikasjon nr. WO 02/00209). Forbindelsene
 25 og/eller sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan anvendes for å behandle eller hindre epilepsi, depresjon, angst, psykose, svimmelhetsanfall, hypokinesi, kraniallidelser, neurodegenerative lidelser, panikk, smerte (særlig neuropatisk smerte og muskel- og skjelettsmerte), inflammasjonssykdom (for eksempel artritt), søvnløshet, gastrointestinale lidelser og etanolabstinenssyndrom ved fremgangsmåter beskrevet i
 30 litteraturen (se referanser ovenfor). Således er det godt innenfor fagmannens kunnskapsområde å bestemme og anvende forbindelser og/eller sammensetninger ifølge oppfinnelsen for å behandle epilepsi, depresjon, angst, psykose, svimmelhetsanfall, hypokinesi, kraniallidelser, neurodegenerative lidelser, panikk, smerte (særlig neuropatisk smerte og muskel- og skjelettsmerte), inflammasjonssykdom (for eksempel
 35 artritt), søvnløshet, gastrointestinale lidelser og etanolabstinenssyndrom.

Forbindelsene og/eller sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan fordelaktig anvendes innen humanmedisin. Som tidligere beskrevet ovenfor er forbindelsen og/eller sammensetningen ifølge oppfinnelsene anvendelige for behandling eller forebygging av epilepsi, depresjon, angst, psykose, svimmelhetsanfall, hypokinesi, kraniallidelser, neurodegenerative lidelser, panikk, smerte (særlig neuropatisk smerte og muskel- og skjelettsmerte), inflammasjonssykdom (for eksempel artritt), søvnløshet, gastrointestinale lidelser eller etanolabstinenssyndrom.

Når de anvendes for å behandle eller hindre sykdommene eller tilstandene ovenfor, kan forbindelsene og/eller sammensetningene ifølge oppfinnelsen administreres eller anvendes alene, eller i kombinasjon med andre midler. Forbindelsene og/eller sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan også administreres eller anvendes alene, i kombinasjon med andre terapeutisk aktive midler som inkluderer andre forbindelser ifølge oppfinnelsen.

Pasienten som behandles med forbindelser eller sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan være et dyr, er mer foretrukket et pattedyr, mest foretrukket et menneske.

Foreliggende forbindelser og/eller sammensetninger ifølge oppfinnelsen, som innbefatter en eller flere forbindelser ifølge oppfinnelsen, blir foretrukket administrert oralt. Forbindelsene og/eller sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan også administreres ved en annen passende rute, for eksempel ved infusjon eller bolusinjeksjon, ved absorpsjon gjennom epitelial eller mukokutant vev (for eksempel oral mukosa, rektal- og intestinal mukosa, etc.). Administrasjon kan være systemisk eller lokal. Forskjellige avleveringssystemer er kjente, (for eksempel innkapsling i liposomer, mikropartikler, mikrokapsler, kapsler etc.) som kan anvendes for å administrere en forbindelse og/eller sammensetning ifølge oppfinnelsen.

Fremgangsmåter for administrasjon inkluderer intradermal, intramuskulær, intraperitoneal, intravenøs, subkutan, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdermal, rektal, ved inhalasjon eller topisk, særlig til ører, nese, øyer eller hud.

I særlig foretrukne utførelsesformer kan forbindelsene og/eller sammensetningene ifølge oppfinnelsen avleveres via vedvarende frigivelsessystemer, foretrukket orale, vedvarende frigivelsessystemer. I en utførelsesform kan en pumpe anvendes (se Langer, supra; Sefton, 1987, "CRC Crit Ref Biomed Eng." 14:201; Saudec et al., 1989, "N. Engl. J. Med. 321:574).

I en annen utførelsesform kan polymere materialer anvendes (se "Medical Applications of Controlled Release", Langer og Wise (red.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); "Controlled Drug Bioavailability", Drug Product Design and Performance, Smolen og Ball (red), Wiely, New York (1984); Ranger og Peppas, 1983, "J Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem.", 23:61; se også Levy et al., 1985, "Science" 228:190; During et al., 1989, "Ann. Neurol" 25:351; Howard et al., 1989, "J. Neurosurg." 71:105). I en foretrukket utførelsesform blir polymere materialer anvendt for oral vedvarende frigivelsesavlevering. Foretrukne polymerer inkluderer natriumkarboksymetylcellulose, hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose og hydroksymetylcellulose (mest foretrukket hydroksypropylmetylcellulose). Andre foretrukne celluloseetere er blitt beskrevet (Alderman,"Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.", 1984, 5(3) 1-9). Faktorer som påvirker legemiddelfrigivelse er godt kjent for fagmannen og er blitt beskrevet i litteraturen (Bamba et al., "Int. J. Pharm", 1979, 2, 307).

I et annet alternativ kan enterisk belagte preparater anvendes for oral vedvarende frigivelsesadministrasjon. Foretrukne beleggmaterialer inkluderer polymerer med en pH-avhengig løselighet (dvs. pH-kontrollert frigivelse), polymerer med en langsom eller pH-avhengig svellings-, oppløsning- eller erosjonsgrad (dvs. tidskontrollert frigivelse), polymerer som nedbrytes ved enzymer (dvs. enzymkontrollert frigivelse) og polymerer som danner skjøre lag som ødelegges ved et økt trykk (dvs. trykkkontrollert frigivelse).

I ytterligere annet alternativ blir osmotiske avleveringssystemer anvendt for oral, vedvarende frigivelsesadministrasjon (Verma et al., "Drug Dv. Ind. Pharm", 2000, 26:695-708). I en fordelaktig variant blir OROSTM osmotisk utstyr anvendt som oralt vedvarende frigivelsesavleveringsutstyr (Theeuwes et al., US patentnr. 3,845,770; Theeuwes et al., US patentnr. 3,916,899).

Det kan også anvendes et kontrollert frigivelsessystem plasseres i nærheten av målet til forbindelsen og/eller sammensetningen ifølge oppfinnelsen, og således kreves kun en fraksjon av den systemiske dosen (se for eksempel Goodson, i "Medical Applications of Controlled Release", supra, vol 2, s. 115-138 (1984)). Andre kontrollerte frigivelsessystemer diskutert i Langer, 1990, "Science" 249:1527-1533 kan også anvendes.

Forbindelsene og/eller sammensetningen ifølge oppfinnelsen tilveiebringer foretrukket GABA-analoger etter in vivo administrasjon til en pasient. Uten å ønske å være bundet

til noen teori kan prodelene eller forbindelsene til forbindelsene og/eller sammensetningene ifølge oppfinnelsen spaltes enten kjemisk og/eller enzymatisk. Et eller flere enzymer til stede i magen, intestinal lumen, intestinale vev, blod, lever, hjerne eller annet egnet vev hos et pattedyr kan enzymatisk spalte prodelene og/eller forbindelsene

5 og/eller sammensetningene ifølge oppfinnelsen. Mekanismen for spalting er ikke viktig i følgende oppfinnelse. Foretrukket inneholder GABA-analogene dannet ved spalting av prodrug fra forbindelsene ifølge oppfinnelsen ikke vesentlige mengder laktamkontaminant (foretrukket mindre enn 0,5 vekt%, mer foretrukket mindre enn 0,2 vekt%, mest foretrukket mindre enn 0,1 vekt%). Graden av frigivelse av

10 laktamkontaminant fra forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan bestemmes ved anvendelse av standard in vitro analytiske fremgangsmåter.

Uten ønske om å være bundet til noen teori, kan prodelene eller forbindelsene til forbindelsene og/eller sammensetningene ifølge oppfinnelsen spaltes før absorpsjon av

15 gastrointestinalkanalene (for eksempel i magen eller i intestinal lumen) og/eller absorpsjon av gastrointestinalkanalene (for eksempel i intestinale vev, blod, lever eller annet egnet vev hos et pattedyr). Hvis prodelene eller forbindelsene til forbindelsene ifølge oppfinnelsen spaltes før absorpsjon i gastrointestinalkanalene kan de resulterende GABA-analogene absorberes inn i den systemiske sirkulasjonen på en hensiktsmessig

20 måte, for eksempel via den store nøytrale aminosyretransporteren lokalisert i tyntarmen. Hvis prodelene og/eller forbindelsene til forbindelsene ifølge oppfinnelsen spaltes etter absorpsjon av gastrointestinalkanalene kan disse GABA-analog prodrugene ha muligheten til å bli absorbert i den systemiske sirkulasjonen enten via vev, passiv diffusjon, aktiv transport eller ved både passiv og aktive prosesser.

25 Hvis prodelene eller forbindelsene av forbindelsen ifølge oppfinnelsen spaltes etter absorpsjon av gastrointestinalkanalene kan disse GABA-analog prodrugene ha muligheten til å bli absorbert i systemisk sirkulasjon fra tykktarmen. I denne situasjonen blir forbindelsene og/eller sammensetningene ifølge oppfinnelsen foretrukket

30 administrert som vedvarende frigivelsessystemer. I en foretrukket utførelsesform blir forbindelsene og/eller sammensetningene ifølge oppfinnelsen avlevert ved oral vedvarende frigivelsesadministrasjon. Foretrukket, i denne utførelsesformen, blir forbindelsene og/eller sammensetningene ifølge oppfinnelsen administrert to ganger daglig (mer foretrukket en gang daglig).

35 Foreliggende sammensetninger inneholder en terapeutisk effektiv mengde av en eller flere forbindelser ifølge oppfinnelsen, foretrukket i renset form, sammen med en

passende mengde av en farmasøytisk akseptabel vehikkel for å tilveiebringe passende administrasjonsform til pasienten. Ved administrasjon til en pasient er forbindelsene ifølge oppfinnelsen og farmasøytisk akseptable bærere foretrukket sterile. Vann er foretrukket vehikkel når en forbindelse ifølge oppfinnelsen administreres intravenøst.

5 Saltvannsløsninger og vandige dekstrose- og glyserolløsninger kan også anvendes som flytende vehikler, særlig for injiserbare løsninger. Egnede farmasøytiske vehikler inkluderer også eksipienter slike som stivelse, glukose, laktose, stivelse, gelatin, malt, ris, mel, kritt, silika, gel, natriumstearat, glyserolmonostearat, talkum, natriumklorid, tørket skummet melk, glyserol, propylen, glykol, vann, etanol og lignende. De

10 foreliggende sammensetningene kan, hvis ønskelig, også inneholde mindre mengder fukte- eller emulgeringsmidler, eller pH-buffermidler. I tillegg kan hjelpestoffer, stabilisatorer, fortynningsmidler, smøremidler og fargestoffer anvendes.

Sammensetningen ifølge oppfinnelsen uten laktam biprodukter kan dannes ved intramolekylær ringslutning. Fordelaktig er sammensetningen ifølge oppfinnelsen stabil

15 overfor lengre lagring (foretrukket lengre enn 1 år) uten vesentlig laktamdannelse (foretrukket mindre enn 0,5% laktam i forhold til vekt, mer foretrukket mindre enn 0,2% laktam i forhold til vekt, mest foretrukket mindre enn 0,1% laktam i forhold til vekt).

20 Farmasøytiske sammensetninger som innbefatter en forbindelse ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved hjelp av vanlig blanding, oppløsning, granulering, dragee-fremstilling, levigering, emulgering, innkapsling, omsluttings- eller lyofiliseringsprosesser. Farmasøytiske sammensetninger kan formuleres på vanlig måte ved anvendelse av en

25 eller flere fysiologisk akseptable bærere, fortynningsmidler, eksipienter eller hjelpestoffer som letter bearbeiding av forbindelsen ifølge oppfinnelsen til preparater som kan anvendes farmasøytisk. Passende formulering er avhengig av administrasjonsrute som velges.

30 De foreliggende sammensetningene kan ta form av løsninger, suspensjoner, emulsjon, tabletter, piller, pellets, kapsler, kapsler som inneholder væske, pulvere, vedvarende frigivelsesformuleringer, stikkpiller, emulsjoner, aerosoler, sprayer, suspensjoner eller en hvilken som helst annen egnet anvendelsesform. I en utførelsesform er den farmasøytisk akseptable vehikkelen en kapsel (se for eksempel Grosswald et al., US

35 patentnr. 5,698,155). Andre eksempler på egnede farmasøytiske vehikler har blitt beskrevet i litteraturen (se Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 17. utg., 1985). Foretrukne sammensetninger ifølge

oppfinnelsen formuleres for oral avlevering, særlig for oral vedvarende frigivelsesadministrasjon.

Sammensetninger for oral avlevering kan være i form av for eksempel tabletter, 5 pastiller, vandige- eller oljesuspensjoner, granuler, pulvere, emulsjoner, kapsler, siruper eller eliksirer. Oralt administrerte sammensetninger kan inneholde et eller flere valgfrie midler, for eksempel søtningsstoffer, slik som fruktose, aspartam eller sakkarin, smaksstoffer, slik som peppermynte, vintergrønn olje eller solbærfargestoffer og konserveringsmidler, for å tilveiebringe et farmasøytisk godtagbart preparat. Videre, 10 ved tablett eller pilleform, kan sammensetningene belegges for å forsinke desintegrasjon og absorpsjon i gastrointestinalkanalen og derved tilveiebringe en vedvarende virkning over en lengre tidsperiode. Selektivt permeable membraner som omgir en osmotisk aktivt drevet forbindelse er også egnet for oralt administrerte forbindelser og sammensetninger ifølge oppfinnelsen. I disse sistnevnte plattformene blir fluid fra 15 omgivelsene som omgir kapselen absorbert av den drivende forbindelsen, som sveller for å fortrenge middelet eller middelsammensetningen gjennom en åpning. Disse avleveringsplattformene kan tilveiebringe en i det vesentlige nulte-grads avleveringsprofil, i motsetning til faste profiler av umiddelbar frigivelsesformuleringer. Et tidsforsinkelsesmateriale, slik som glyserolmonostearat eller glyserolstearat kan også 20 anvendes. Orale sammensetninger kan inkludere standardhjelpstoffer slik som mannitol, laktose, stivelse, magnesiumstearat, natriumsakkarid, cellulose, magnesiumkarbonat etc. Slike hjelpstoffer er foretrukket av farmasøytisk kvalitet.

For orale flytende preparater, slike som for eksempel suspensjoner, eliksirer og 25 løsninger, inkluderer egnede bærere, eksipienter eller fortynningsmidler vann, saltvann, alkylenglykoler (for eksempel propylenglykol), polyalkylenglykoler (for eksempel polyetylen glykol) oljer, alkoholer, svakt sure buffere mellom pH 4 og pH 6 (for eksempel acetat, citrat, askorbat ved mellom ca. 5 mM til ca. 50 mM) etc. I tillegg kan smaksstoffer, konserveringsstoffer, fargestoffer, gallsalter, acylkarnitiner og lignende 30 tilsettes.

Sammensetninger for administrasjon via andre ruter kan også omfattes. For bukal administrasjon kan sammensetningene ha form av tabletter, pastiller etc. formulert på vanlig måte. Flytende legemiddelformuleringer egnet for anvendelse ved forstøvning og 35 væskesprayutstyr og EHD-aerosolutstyr vil typisk inkludere en forbindelse ifølge oppfinnelsen med et farmasøytisk akseptabelt hjelpstoff. Foretrukket er det farmasøytisk akseptable hjelpstoffet en væske, slik som alkohol, vann,

polyetylenglykol eller et perfluorkarbon. Eventuelt kan andre materialer tilsettes for å forandre aerosolegenskapene til løsningen eller suspensjonen av forbindelsen ifølge oppfinnelsen. Foretrukket er dette materialet flytende, slik som en alkohol, glykol, polyglykol eller fettsyre. Andre fremgangsmåter for formulering av flytende legemiddelformuleringer eller suspensjoner egnet for anvendelse i aerosolutstyr er kjente for fagmannen (se for eksempel Biesalski, US patentnr. 5,112,598; Biesalski, US patentnr. 5,556,611). En forbindelse ifølge oppfinnelsen kan også formuleres i rektale eller vaginale sammensetninger, slik som stikkpiller eller retensjonsenemas som for eksempel inneholder vanlige stikkpillebaser, slik som kakaosmør eller andre glyserider.

I tillegg til formuleringene beskrevet ovenfor kan en forbindelse ifølge oppfinnelsen også formuleres som et depotpreparat. Slike langtidsvirkende formuleringer kan administreres ved implantasjon (for eksempel subkutan eller intramuskulært) eller ved intramuskulær injeksjon. Således kan forbindelser ifølge oppfinnelsen formuleres med passende polymere eller hydrofobe materialer (for eksempel som en emulsjon i en akseptabel olje) eller ionebytterharpikser, eller som et dårlig løselig derivat, for eksempel som et dårlig løselig salt.

Når en forbindelse ifølge oppfinnelsen er sur kan den inkluderes i en hvilken som helst av de ovenfor beskrevne formuleringene som fri syre, et farmasøytisk akseptabelt salt, et solvat eller hydrat. Farmasøytisk akseptable salter som i det vesentlige beholder aktiviteten til den frie syren kan fremstilles ved reaksjon med baser og tenderer til å være mer løselige i vandige og andre protiske løsemidler enn den korresponderende frie syreformen.

En forbindelse ifølge oppfinnelsen, eller en sammensetning derav, vil generelt anvendes i en mengde som er effektiv for å oppnå det tiltenkte formålet. For anvendelse for å behandle eller forebygge sykdommer eller forstyrrelser slike som epilepsi, depresjon, angst, psykose, svimmelhetsanfall, hypokinesi, kraniallidelser, neurodegenerative lidelser, panikk, smerte (særlig neuropatisk smerte, muskel- og skjelettsmerte), inflammasjonssykdom (for eksempel artritt), søvnløshet, gastrointestinale lidelser eller etanolabstinenssyndrom blir forbindelsene ifølge oppfinnelsene eller sammensetningene derav administrert eller tilført i en terapeutisk aktiv mengde.

Mengden av en forbindelse ifølge oppfinnelsen som vil være effektiv ved behandling av en bestemt forstyrrelse eller tilstand beskrevet heri vil avhenge av typen forstyrrelser eller tilstand og kan bestemmes ved standard kliniske teknikker kjent i litteraturen som tidligere beskrevet. I tillegg kan in vitro eller in vivo undersøkelser eventuelt anvendes

for å hjelpe identifisering av optimale doseringsområder. Mengden av en forbindelse ifølge oppfinnelsen som administreres vil selvfølgelig avhenge av blant andre faktorer subjektet som behandles, vekten til subjektet, alvorligheten av sykdomsangrepet.

- 5 For eksempel kan dosen avleveres i en farmasøytisk sammensetning i en enkelt administrasjon, ved multiple applikasjoner eller kontrollert frigivelse. I en foretrukket utførelsesform blir forbindelsene ifølge oppfinnelsen avlevert ved oral vedvarende frigivelsesadministrasjon. Foretrukket, i denne utførelsesformen, blir forbindelsene ifølge oppfinnelsen administrert to ganger daglig (mer foretrukket en gang daglig).
- 10 Doseringen kan gjentas periodevis, kan gis alene eller i kombinasjon med andre legemidler og kan fortsette så lenge det er påkrevet for effektiv behandling av sykdomstilstanden eller forstyrrelsen.

- Egnede doseringsområder for oral administrasjon er avhengig av potensen til mor
- 15 GABA-analog legemiddelet, men er generelt ca. 0,001 mg til ca. 200 mg av en forbindelse ifølge oppfinnelsen per kilogram kroppsvekt. Doseringsområdene kan lett bestemmes ved fremgangsmåter kjent for fagmannen.

- Forbindelsen ifølge oppfinnelsen blir foretrukket analysert in vitro og in vivo for ønsket
- 20 terapeutisk eller profylaktisk aktivitet før anvendelse hos mennesker. For eksempel kan in vitro undersøkelse anvendes for å bestemme om administrasjon av en spesifikk forbindelse ifølge oppfinnelsen eller en kombinasjon av forbindelser ifølge oppfinnelsen er foretrukket for å redusere konvulsjon. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen har vist seg effektive og sikre ved anvendelse av dyremodellsystemer.

- 25 Foretrukket vil en terapeutisk effektiv dose av en forbindelse ifølge oppfinnelsen beskrevet heri tilveiebringe terapeutisk fordel uten å forårsake vesentlig toksisitet. Toksisiteten til forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan bestemmes ved anvendelse av standard farmasøytiske prosesser og kan lett bestemmes av fagmannen. Doseforholdet
- 30 mellom toksisitet og terapeutisk effekt er den terapeutiske indeksen. En forbindelse ifølge oppfinnelsen vil foretrukket fremvise særlig høye terapeutiske indekser ved behandling av sykdom og forstyrrelser. Doseringen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen beskrevet heri vil foretrukket være innenfor et område av sirkulerende konsentrasjoner som inkluderer en effektiv dose med liten eller ingen toksisitet.

- 35 Forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan anvendes i kombinasjonsbehandling med minst et annet terapeutiske middel. Forbindelsen ifølge oppfinnelsen og det terapeutiske

middelet kan virke additivt, eller mer foretrukket, synergistisk. I en fordelaktig variant blir en sammensetning som innbefatter en forbindelse ifølge oppfinnelsen administrert samtidig med administrasjon av et annet terapeutisk middel, som kan være en del av samme sammensetning som forbindelsen ifølge oppfinnelsen eller en forskjellig sammensetning. I en annen variant blir en sammensetning som innbefatter en forbindelse ifølge oppfinnelsen administrert før eller etter administrasjon av et annet terapeutisk middel.

Foreliggende oppfinnelse vil bli ytterligere definert med referanse til følgende eksempler, som beskriver i detalj fremstilling av forbindelser og sammensetninger ifølge oppfinnelsen og undersøkelser for anvendelse av forbindelser og sammensetninger ifølge oppfinnelsen.

I Eksempelene nedenfor har følgende forkortelser følgende betydninger. Hvis en forkortelse ikke er definert, har den dens generelt aksepterte betydning.

	AIBN	=	2,2'-azobis(isobutyronitril)
	Atm	=	atmosfære
	Boc	=	tert-butyloksykarbonyl
20	Cbz	=	karbobenzyløksy
	CPM	=	tellinger per minutt
	DCC	=	dicykloheksylkarbodiimid
	DMAP	=	4-N,N-dimetylaminopyridin
	DMEM	=	"Dulbecco's minium eagle medium"
25	DMF	=	N,N-dimetylformamid
	DMSO	=	dimetylsulfoksid
	Fmoc	=	9-fluorenylmetyloksykarbonyl
	g	=	gram
	t	=	time
30	HBSS	=	Hank's bufret saltvannsløsning
	L	=	liter
	LC/MS	=	væskeskromatografi/massekromatografi
	M	=	molar
	min	=	minutt
35	ml	=	milliliter
	mmol	=	millimol
	NBS	=	N-bromsuksinimid

	NHS	=	N-hydroksysuksinimid
	PBS	=	fosfatbufret saltvann
	THF	=	tetrahydrofuran
	TFA	=	trifluoreddiksyre
5	TMS	=	trimetylsilyl
	μl	=	mikroliter
	μM	=	mikromolar
	v/v	=	volum til volum

10 Sammenligningseksempel 1

1-[[$(\alpha$ -pivaloyloksymetoksy)karbonyl]aminometyl]-1-cykloheksaneddiksyre (51)

Trinn A: Klormetyl-p-nitrofenylkarbonat (52)

p-nitrofenol (100 g, 0,72 mol) løses i tetrahydrofuran (3 l) og omrøres kraftig. Til denne
 15 løsningen tilsettes klormetylklorformat (70 ml, 0,79 mol) ved romtemperatur fulgt av trietylamin (110 ml). Etter omrøring i 1 time blir reaksjonsblandingen filtrert og filtratet konsentrert og deretter fortynnet med etylacetat (1l). Den organiske løsningen vaskes med 10% kaliumkarbonat (3 x 500 ml) og 1N HCl (2 x 300 ml), saltvann (2 x 300 ml) og tørkes over vannfritt natriumsulfat. Fjerning av løsemiddelet ga 157 g (95%) av
 20 tittelforbindelsen (52) som et faststoff. Forbindelsen var ustabil overfor LC-MS.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 5,86 (s, 2H), 7,44 (d, J=9 Hz, 2H), 8,33 (d, J=9 Hz, 2H).

Trinn B: Jodmetyl p-nitrofenylkarbonat (53)

25 Klormetyl p-nitrofenylkarbonat (52) (100 g, 0,43 mol), natriumjodid (228 g, 1,30 mol) og 50 g tørket molekylsikt (4Å) ble tilsatt til 2 l aceton under nitrogen med mekanisk omrøring. Den resulterende blandingen ble omrørt ved 40°C i 5 timer (overvåket med ^1H NMR). Etter fullstendig reaksjon ble de faste materialene fjernet ved filtrering og løsemiddelet fjernet under redusert trykk. Residuet ble gjenoppløst i diklormetan (1 l)
 30 og vasket 2 ganger med mettet vandig natriumkarbonat (300 ml) fulgt av vann (300 ml). Det organiske sjiktet ble separert og tørket over vannfritt natriumsulfat. Fjerning av løsemiddelet ga 123,6 g (89%) av tittelforbindelsen (53) som et fast stoff etter henstand. Forbindelsen ble funnet å være ustabil overfor LC-MS.

35 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 6,06 (s, 2H), 7,42 (d, J=9Hz, 2H), 8,30 (d, J=9 Hz, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): 155,1, 151,0, 146,0, 125,8, 125,7, 121,9, 33,5.

Trinn C: Sølvpivalat (54)

Pivalinsyre (50 g, 0,49 mol) ble løst i acetonitril (1,3 l) fulgt av tilsetning av sølvoksid (70 g, 0,29 mol) med kraftig omrøring. Deretter ble 660 ml vann tilsatt under nitrogen.

- 5 Den resulterende suspensjonen ble omrørt ved 70°C i mørket i 1 time. Etter filtrering gjennom et celittlag ga fjerning av løsemiddelet 86 g (82%) av tittelforbindelsen (54) som et matt hvitt faststoff, som ble anvendt i neste trinn uten ytterligere rensing.

- Andre sølvsalter beskrevet i foreliggende søknad fremstilles ved å følge tilsvarende fremgangsmåter.

Trinn D: p-nitrofenyl pivaloyloksymetylkarbonat (55)

Til en løsning av jodmetyl p-nitrofenylkarbonat (53) (62 g, 0,19 mol) i vannfri toluen (1 l) ble det tilsatt sølvpivalat (80 g, 0,38 mol). Etter omrøring ved 55°C under nitrogen i 3

- 15 t ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og filtrert gjennom et celittlag. Filtratet ble vasket med 10% kaliumkarbonat (500 ml). Fjerning av løsemiddelet ga 43 g (75%) av tittelforbindelsen (55) som en gul olje.

- ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,25 (s, 9H), 5,88 (s, 2H), 7,40 (d, J=9 Hz, 2H), 8,29 (d, J=9Hz, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): 177,0, 155,3, 151,6, 145,8, 125,6, 121,9, 83,1, 39,1, 27,0.

Trinn E: 1-[(α-pivaloylmetoksy)karbonyl]aminometyl}-1-cykloheksan eddiksyre (51)

- 25 Gabapentin fri base (24 g, 0,14 mol) ble oppslemmet i vannfritt diklormetan (100 ml) og deretter behandlet med klortrimetylsilan (18,6 ml, 0,28 mol) og trietylamin (10 ml, 0,15 mol), respektivt. Den resulterende suspensjon ble varmet ved omrøring til fullstendig oppløsning av eventuelle faste stoffer som ble oppnådd.
- 30 Gabapentinløsningen ovenfor ble tilsatt via en utjevnende tilsetningstrakt til forsiktig reflux og mekanisk omrørt løsning av p-nitrofenyl pivaloyloksymetylkarbonat (55) (20 g, 67 mmol) og trietylamin (10 ml, 0,15 mol) i diklormetan (100 ml) under nitrogen. Den resulterende gule løsningen ble omrørt i 1,5 timer. Etter fullstendig reaksjon (overvåket med ninhydrinfarge), ble blandingen filtrert og filtratet konsentrert. Residuet
- 35 ble løst i etylacetat (500 ml) og vasket med 1N HCl (3 x 100 ml), saltvann (2 x 100 ml) og tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter fjerning av løsemiddelet ble det urene produktet løst i etanol (300 ml) og deretter ble 1 g 5% Pd/C tilsatt. Den resulterende

blandingen ble ristet under 50 psi hydrogenatmosfære i 15 min og deretter filtrert gjennom et celittlag. Etter konsentrering ble residuet løst i etylacetat, vasket med 5% H₂SO₄ og tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter fjerning av løsemiddelet under redusert trykk ble residuet renset ved kromatografi på silikagel (4:1 heksan:etylacetat) som ga 15 g (68%) av tittelforbindelsen (51) som et faststoff. Smp. 79-81°C;

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,21 (s, 9H), 1,3-1,5 (m, 10H), 2,32 (s, 2H), 3,26 (s, 2H), 5,33 (m, 1H), 5,73 (s, 2H).

¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz): 21,7, 26,2, 27,3, 34,3, 38,2, 39,2, 80,6, 155,9, 176,8, 178,0.

MS (ESI) m/z 328,36 (M-H)⁻, 330,32 (M+H)⁺, 352,33 (M+Na)⁺.

15 Sammenligningseksempel 2

1-[[α -acetoksyetoksy]karbonyl]aminometyl]-1-cykloheksan eddiksyre (56)

Trinn A: 1-kloretyl-p-nitrofenylkarbonat (57)

Til en isavkjølt reaksjonsblanding som inneholder p-nitrofenol (1,39 g, 10 mmol) og pyridin (0,81 g, 10 mmol) i diklormetan (60 ml) ble det tilsatt 1-kloretylklorformat (1,2 ml, 11 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0°C i 30 min og deretter ved romtemperatur i 1 time. Etter fjerning av løsemiddelet under redusert trykk ble residuet løst i eter, vasket med vann, 10% sitronsyre og vann. Etersjiktet ble tørket over Na₂SO₄ og fordampet under redusert trykk hvilket ga 2,4 g (97%) av tittelforbindelsen (57) som et off-white faststoff.

¹H NMR (CDCl₃): 1,93 (d, 3H), 6,55 (q, 1H), 7,42 (d, 2H), 8,28 (d, 2H).

Trinn B: α -acetoksyetyl-p-nitrofenylkarbonat (58)

En blanding av 1-kloretyl-p-nitrofenylkarbonat (57) (0,5 g, 2 mmol) og kvikksølvacetat (1,5 g, 4,4 mmol) i eddiksyre (15 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Etter fjerning av eddiksyre under redusert trykk ble residuet løst i eter og vasket med vann, 0,5% (v/v) vandig NaHCO₃ og vann. Etersjiktet ble tørket over Na₂SO₄ og konsentrert til tørrhet. Kromatografi av det resulterende residuet på silikagel (heksan:etylacetat (95:5)) ga 0,45 g (84%) av tittelforbindelsen (58).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 1,55 (d, $J=5,6$ Hz, 3H), 2,07 (s, 3H), 6,78 (q, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=9,6$ Hz, 2H), 8,22 (d, $J=9,6$ Hz, 2H).

Trinn C: 1- $\{[(\alpha\text{-acetoksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-cykloheksaneddiksyre
(56)

5 Til en blanding som inneholder gabapentin (633 mg, 3,7 mmol) og trietylamin (1,03 ml, 7,4 mmol) i diklormetan (20 ml) ble det tilsatt trimetylklorosilan (0,93 ml, 7,4 mmol) og blandingen ble omrørt til en klar løsning var dannet. En løsning som inneholder α -acetoksyetyl-p-nitrofenylkarbonat (58) (1 g, 3,7 mmol) i diklormetan (10 ml) ble
10 deretter tilsatt og den resulterende blandingen ble omrørt i 30 min. Reaksjonsblandingen ble vasket med 10% sitronsyre (20 ml) og det organiske sjiktet ble separert. Det vandige sjiktet ble ytterligere ekstrahert med eter (3 x 10 ml) og de kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over MgSO_4 . Etter filtrering ble det organiske løsemiddelet fjernet under redusert trykk. Kromatografi av det resulterende residuet på silikagel
15 (heksan:etylacetat (4:1)) ga 700 mg (63%) av tittelforbindelsen (56).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 1,27-1,60 (m, 10H), 1,55 (d, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,38 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 5,31 (t, 1H), 6,81 (q, 1H).

20 MS (ESI) m/z 302,22 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Syren ble kvantitativt omdannet til det tilsvarende natriumsaltet ved oppløsning i vann (5 ml), tilsetting av en ekvimolar mengde 0,5 N NaHCO_3 fulgt av lyofilisering.

25 Referanseeksempel 3

1- $\{[(\alpha\text{-benzyloksybenzyloksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-cykloheksaneddiksyre (59)

Trinn A: p-nitrofenyl α -benzoylbenzylkarbonat (60)

Til en løsning av benzoin (2,0 g, 9,4 mmol) i 60 ml CH_2Cl_2 ble det tilsatt DMAP (1,21
30 g, 9,9 mmol) og p-nitrofenylklorformat (1,99 g, 9,9 mmol) respektivt ved romtemperatur. Etter omrøring i 3 timer ved romtemperatur ble reaksjonen stoppet med vann og ekstrahert med etylacetat/heksan (2 x 100 ml). De kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over vannfritt natriumsulfat. Fjerning av løsemiddelet under redusert trykk ga tittelforbindelsen (60) som ble anvendt i neste reaksjonstrinn uten
35 rensing.

Trinn B: 1-[[α -benzoylbenzyloksy]karbonyl]aminometyl]-1-cykloheksan
eddisyre (61)

Til en suspensjon av gabapentin (1,70 g, 9,9 mmol) i CH_2Cl_2 ble det ved 0°C tilsatt trietylamin (2,76 ml, 19,8 mmol) og TMSCl (2,51 ml, 19,8 mmol).

- 5 Reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 min ved romtemperatur. Til denne blandingen ble tilsatt forbindelse (60) (fremstilt ovenfor i Trinn A) i CH_2Cl_2 og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med diklormetan, vasket med saltvann og den organiske fasen ble tørket over Na_2SO_4 . Etter fjerning av løsemiddelet under redusert trykk ble residuet renset ved kromatografi
- 10 på silikagel eluert med 5% metanol i CH_2Cl_2 hvilket ga 3,78 g (90% over to trinn) av tittelforbindelsen (61).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,48-1,35 (m, 10H), 2,30 (s, 2H), 3,24 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 5,58 (t, $J=6,8$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,50-7,33 (m, 8H), 7,93 (d, $J=7,2$ Hz, 2H).

15

Trinn C: 1-[[α -benzoyloksybenzyloksy]karbonyl]aminometyl]-1-cykloheksan
eddisyre (59)

Til en løsning av 1-[[α -benzoylbenzyloksy]karbonyl]aminometyl]-1-cykloheksan eddisyre (61) (1,89 g, 4,6 mmol) i 40 ml CH_2Cl_2 ble det tilsatt 77% mCPBA (2,07 g,

20 9,2 mmol) og NaHCO_3 (0,78 g, 9,2 mmol) respektivt, ved romtemperatur og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten.

Reaksjonsblandingen ble surgjort med 10% sitronsyre og ekstrahert med CH_2Cl_2 . Det organiske ekstraktet ble vasket med saltvann og tørket over Na_2SO_4 . Etter fjerning av løsemiddelet under redusert trykk ble residuet renset med omvendt fase preparativ

25 HPLC (acetonitril-vann, 0,1% maursyre) hvilket ga 960 mg (49%) av tittelforbindelsen (59).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,58-1,35 (m, 10H), 2,34 (s, 2H), 3,26 (dd, $J=6,8$, 0,8 Hz, 2H), 5,38 (t, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,46-7,26 (m, 5H), 7,63-7,55 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 8,08 (dd, $J=8,18$, 1,2 Hz, 2H).

30

Sammenligningseksempel 4

1-[[α -acetoksybenzyloksy]karbonyl]aminometyl]-1-cykloheksaneddisyre (62)

Ved å følge fremgangsmåten i Referanseeksempel 3 og anvende 1-hydroksy-1-fenylpropan-2-on istedenfor benzoin, ble det tilveiebrakt 300 mg av tittelforbindelsen

35 (62).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,41 (m, 10H), 2,19 (s, 3H), 2,33 (s, 2H), 3,27 (dd, $J=6,6$, 1,6 Hz, 2H), 5,36 (t, $J=6,6$ Hz, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,63 (s, 1H).

Referanseeksempel 6

5 **1-[(α -benzoyloksy-2-fenyletoksy)karbonyl]aminometyl]-1-cykloheksaneddiksyre (64)**

Trinn A: 2-fenyl-[1,3]-ditian (65)

Til en løsning av benzaldehyd (10,6 g, 100 mmol) og 1,3-propanditiol i CH_2Cl_2 (150 ml) ble det ved romtemperatur dråpevis tilsatt $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6,3 ml, 50 mmol) og den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingene ble deretter fortynnet med CH_2Cl_2 , filtrert og filtratet vasket med saltvann, mettet NaHCO_3 , saltvann og tørket over Na_2SO_4 . Løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk hvilket ga et hvitt faststoff som ble rekrystallisert fra en 1:1 blanding av eter og heksan
15 hvilket ga 17,0 g (87%) av tittelforbindelsen (65) som hvite krystallinske nåler.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,91 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,46 (m, 2H).

20 Trinn B: 2-fenyl-1-(2-fenyl-[1,3]-ditian-2-yl)-etanol (66)

Til en løsning av 2-fenyl-[1,3]-ditian (65) (4,0 g, 20,4 mmol) i THF ble det ved -30°C tilsatt en 1,6M løsning av *n*-butyllitium i THF (15,3 ml, 24,4 mmol). Etter omrøring i 30 min ved -30°C ble en løsning av fenylacetylaldehyd (2,45 g, 20,4 mmol) i tetrahydrofuran tilsatt dråpevis ved -30°C . Den resulterende reaksjonsblanding ble omrørt i ytterligere 1 time ved 0°C . Reaksjonen ble stoppet med mettet NH_4Cl -løsning og ekstrahert med etylacetat. De kombinerte organiske ekstraktene ble vasket med mettet NH_4Cl -løsning, saltvann og tørket over Na_2SO_4 . Etter filtrering og konsentrering ble det urene produktet rensset med flashkromatografi på silikagel (25% etylacetat i heksan) hvilket ga 2,63 g (71%) av tittelforbindelsen (66).
30

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,97 (m, 2H), 2,23 (dd, $J=4,0$, 1,2 Hz, 1H), 2,43 (dd, $J=13,6$, 10,2 Hz, 1H), 2,77 (m, 4H), 3,02 (d, $J=13,6$ Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 7,44-7,13 (m, 8H), 8,02 (dd, $J=8,4$, 1,4 Hz, 2H).

35 Trinn C: 2-hydroksy-1,3-difenylpropan-1-on (67)

Til en løsning av 2-fenyl-1-(2-fenyl-[1,3]-ditian-2-yl)-etanol (66) (2,50 g, 7,9 mmol) i 100 ml av en 9:1 blanding av acetonitril og vann ble det tilsatt kvikksølvperklorathydrat

(4,1 g, 10,3 mmol). Den resulterende blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 min og tynnsljikt-kromatografi indikerte at reaksjonen var fullstendig. Blandingene ble fortynnet med etylacetat, filtrert gjennom et celittlag og filtratet ble vasket med mettet NaHCO₃, saltvann og tørket over Na₂SO₄. Løsemiddelet ble fjernet under redusert trykk og det urene produktet ble rensset med flashkromatografi på silikagel (20% etylacetat i heksan) hvilket ga 1,32 g (74%) av tittelforbindelsen (67).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2,90 (dd, J=14,4, 7,0 Hz, 1H), 3,20 (dd, J=14,4, 4,0 Hz, 1H), 3,70 (d, J=6,8 Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 7,28-7,11 (m, 5H), 7,53 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,93 (d, J=7,2 Hz, 2H).

Trinn D: 1-{{[(1-benzyloksi-2-fenyletoksy)karbonyl]aminometyl}-1-cykloheksan eddiksyre (64)}

Ved å følge fremgangsmåten i Referanseeksempel 3 og anvende 2-hydroksy-1,3-difenylpropan-1-on istedenfor benzoin ga dette en 181 mg av tittelforbindelsen (64).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,45-1,29 (m, 10H), 2,24 (d, J=13,6 Hz, 1H), 2,28 (d, J=13,6 Hz, 1H), 3,22 (m, 4H), 5,26 (t, J=6,6 Hz, 1H), 7,16 (t, J=5,6 Hz, 1H), 7,33-7,25 (m, 5H), 7,40 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 8,02 (m, 2H).

Sammenligningseksempel 7

1-{{[(1-(3-metylbutanoyloksy)-2-fenyletoksy)karbonyl]aminometyl}-1-cykloheksan eddiksyre (68)}

Ved å følge fremgangsmåten i Referanseeksempel 6 ved å anvende 3-metylbutyraldehyd istedenfor benzaldehyd i Trinn A ga dette 95 mg av tittelforbindelsen (68).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,88-0,90 (m, 6H), 1,16-1,29 (m, 10H), 2,06 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 3,08 (d, J=6,8 Hz, 2H), 3,19 (m, 2H), 5,22 (t, J=6,8 Hz, 1H), 6,93 (t, J=6 Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 5H).

Sammenligningseksempel 8

1-{{[(α-benzoyloksybutoksy)karbonyl]aminometyl}-1-cykloheksan eddiksyre (69)}

Ved å følge fremgangsmåten i Referanseeksempel 6 ved å anvende butyraldehyd istedenfor fenylacetaldehyd i Trinn B ga dette 240 mg av tittelforbindelsen (69).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,99 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 1,52-1,38 (m, 12H), 1,89 (m, 2H), 2,31 (s, 2H), 3,24 (m, 2H), 5,34 (t, $J=6,6$ Hz, 1H), 6,70 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 8,04 (m, 2H).

5 Sammenligningseksempel 9

1- $\{[(\alpha\text{-acetoksybutoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-cykloheksan eddiksyre (70)

Ved å følge fremgangsmåten i Referanseeksempel 6 ved å anvende acetaldehyd for benzaldehyd i Trinn A og anvende butyraldehyd istedenfor fenylacetaldehyd i Trinn B, respektivt, ga dette 42 mg av tittelforbindelsen (70).

10

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,95 (m, 3H), 1,52-1,31 (m, 12H), 1,72 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,27 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 6,67 (t, $J=5,6$ Hz, 1H).

Sammenligningseksempel 10

15 1- $\{[(\alpha\text{-butanoyloksybutoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-cykloheksan eddiksyre (71)

Ved å følge fremgangsmåten i Referanseeksempel 3 ved å anvende butyrolin istedenfor benzoin ga dette 210 mg av tittelforbindelsen (71).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,93 (m, 6H), 1,37-1,76 (m, 16H), 2,30 (m, 4H), 3,23 (m, 2H), 5,25 (bred triplett, 1H), 6,73 (m, 1H). MS (ESI) m/z 356,45 (M-H) $^+$.

20

Sammenligningseksempel 11

1- $\{[(\alpha\text{-propanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-cykloheksaneddiksyre (72)

25 Trinn A: 1-jodetyl-p-nitrofenylkarbonat (73)

En blanding av 1-kloretyl-p-nitrofenylkarbonat (0,5 g, 2 mmol) og NaI (0,6 g, 4 mmol) i tørr aceton ble omrørt i 3 timer ved 40°C. Etter filtrering ble filtratet konsentrert under redusert trykk hvilket ga 480 mg (72%) av tittelforbindelse (73), som ble anvendt i neste reaksjonstrinn uten ytterligere rensing.

30

Trinn B: α -propanoyloksyetyl-p-nitrofenylkarbonat (74)

En blanding av 1-jodetyl-p-nitrofenylkarbonat (73) (0,51 g, 1,5 mmol) og sølvpropionat (0,54 g, 3 mmol) i toluen (20 ml) ble omrørt ved 50°C i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert for å fjerne faste stoffer og filtratet ble konsentrert under redusert trykk.

35 Kromatografi av det resulterende residuet på silikagel (20% CH_2Cl_2 /heksan og deretter 40% CH_2Cl_2 /heksan) ga 0,39 g (92%) av tittelforbindelsen (74).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,16 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 1,61 (d, $J=5,6$ Hz, 3H), 2,41 (q, $J=7,6$ Hz, 2H), 6,84 (q, 1H, $J=5,6$ Hz), 7,39 (d, $J=9,2$ Hz, 2H), 8,28 (d, $J=9,2$ Hz, 2H).

Trinn C: 1- $\{[(\alpha\text{-propanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-cykloheksan eddiksyre (72)

Til en blanding av gabapentin (160 mg, 2,76 mmol) og trietylamin (0,77 ml, 5,5 mmol) i diklormetan (30 ml) ble det tilsatt trimetylklorosilan (0,71 ml, 5,5 mmol) og den resulterende blandingen ble omrørt til en klar løsning var dannet. Til løsningen ovenfor ble det tilsatt en løsning av α -propanoyloksyetyl-p-nitrofenylkarbonat (74) (0,39 g, 1,4 mmol) i diklormetan (10 ml). Etter omrøring i 30 min ble reaksjonsblandingen vasket med 10% sitronsyre (20 ml) og det organiske sjiktet ble separert. Det vandige sjiktet ble ytterligere ekstrahert med eter (3 x 10 ml) og de kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over MgSO_4 . Etter fjerning av løsemiddelet under redusert trykk ble residuet renset med omvendt fase preparativ HPLC (acetonitril, vann, 1% maursyre) hvilket ga 190 mg (44%) av tittelforbindelsen (72).

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): 1,09 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 1,36-1,54 (m, 10H), 1,44 (d, $J=5,6$ Hz, 3H), 2,28 (s, 2H), 2,31 (q, $J=7,6$ Hz, 2H), 3,22 (s, 2H), 6,67 (q, $J=5,6$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 316,25 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Referanseeksempel 12

1- $\{[(\alpha\text{-butanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-cykloheksan eddiksyre (75)

Trinn A: α -butanoyloksyetyl-p-nitrofenylkarbonat (76)

En blanding av 1-jodetyl-p-nitrofenylkarbonat (73) (1,5 g, 4,5 mmol) i sølvbutyrat (1,3 g, 6,7 mmol) i toluen (40 ml) ble omrørt ved 90°C på oljebad i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og filtratet konsentrert under redusert trykk. Kromatografi av det resulterende residuet på silikagel (20% CH_2Cl_2 /heksan og deretter 40% CH_2Cl_2 /heksaner) ga 0,46 g (36%) av tittelforbindelsen (76).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 0,95 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 1,61 (d, $J=5,6$ Hz, 3H), 1,67 (m, 2H), 2,41 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 6,84 (q, 1H, $J=5,6$ Hz), 7,39 (d, $J=9,2$ Hz, 2H), 8,28 (d, $J=9,2$ Hz, 2H). MS (ESI) m/z 298,28 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Trinn B: 1- $\{[(\alpha\text{-butanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-cykloheksan eddiksyre (75)

Til en blanding som inneholder gabapentin (530 mg, 3,1 mmol) og tritylamin (0,89 ml, 6,4 mmol) i diklormetan (30 ml) ble det tilsatt trimetylklorosilan (0,83 ml, 6,4 mmol) og den resulterende blandingen ble omrørt til en klar løsning var dannet. Til denne løsningen ble det tilsatt en løsning av α -butanoyloksyetyl-p-nitrofenylkarbonat (76) (0,46 g, 1,6 mmol) i diklormetan (10 ml) og den resulterende blandingen ble omrørt i 30 min. Reaksjonsblandingen ble vasket med 10% sitronsyre (20 ml) og den organiske fasen ble separert. Den vandige fasen ble ytterligere ekstrahert med eter (3 x 10 ml) og de kombinerte organiske fasene ble tørket over MgSO_4 og deretter konsentrert i vakuum. Det resulterende residuet ble rensset med omvendtfase preparativ HPLC (acetonitril, vann 1% maursyre) hvilket ga 70 mg (21%) av tittelforbindelsen (75).

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): 0,95 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,42 (d, $J=5,6$ Hz, 3H), 1,67 (m, 2H), 2,24 (s, 2H), 2,30 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 3,24 (s, 2H), 6,74 (q, $J=5,6$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 330,28 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15

Syreformen ble kvantitativt omdannet til det tilsvarende natriumsaltet ved oppløsning i vann (5 ml), tilsetning av en ekvimolar mengde av 0,5 N NaHCO_3 , fulgt av lyofilisering.

Eksempel 13

1-[[$(\alpha$ -isobutanoyloksyetoksy)karbonyl]aminometyl]-1-cykloheksan eddiksyre (77)
Ved å følge fremgangsmåten i Referanseeksempel 12 og anvende sølvisobutytrat istedenfor sølvbutyrat ga dette 70 mg (21%) av tittelforbindelsen (77).

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): 1,12 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,14 (d, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,44 (d, $J=5,6$ Hz, 3H), 2,28 (s, 2H), 2,56 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 6,73 (q, $J=5,6$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 330,30 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Syreformen ble kvantitativt omdannet til det korresponderende natriumsaltet ved oppløsning i vann (5 ml), tilsetning av en ekvimolar mengde 0,5 N NaHCO_3 , fulgt av lyofilisering.

Sammenligningseksempel 14

1-[[$(\alpha$ -pivaloksyetoksy)karbonyl]aminometyl]-1-cykloheksaneddiksyre (78)
Ved å følge fremgangsmåten i Referanseeksempel 12 og anvende sølvpivalat istedenfor sølvbutyrat ga dette 80 mg (36%) av tittelforbindelsen (78).

35

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 1,13 (s, 9H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,41 (d, $J=5,6$ Hz, 3H), 2,27 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 5,41 (t, 1H), 6,73 (q, $J=5,6$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 344,20 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 5 Syreformen ble kvantitativt omdannet til det korresponderende natriumsaltet ved oppløsning i vann (5 ml), tilsetning av en ekvimolar mengde av 0,5 N NaHCO_3 , fulgt av lyofilisering.

Sammenligningseksempel 16

- 10 **1-[(α -propanoyloksyisobutoksy)karbonyl]aminometyl]-1-cykloheksaneddiksyre (80)**

Ved å følge fremgangsmåten i Sammenligningseksempel 11 og anvende 1-klor-2-metylpropyl-p-nitrofenylkarbonat istedenfor 1-kloretyl-p-nitrofenylkarbonat ga dette 190 mg (44%) av tittelforbindelsen (80).

15

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): 0,90 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,98 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,83 (m, 1H), 2,18 (s, 2H), 2,28 (q, $J=7,6$ Hz, 2H), 3,25 (s, 2H), 6,52 (d, $J=4,4$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 344,34 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 20 **Sammenligningseksempel 17**

1-[(α -butanoyloksyisobutoksy)karbonyl]aminometyl]-1-cykloheksaneddiksyre (81)

- Ved å følge fremgangsmåten i Sammenligningseksempel 2 og anvende 1-klor-2-metylpropylklorformat og kvikksølvbutyrat istedenfor 1-kloretylklorformat og
25 kvikksølvacetat, respektivt, ga dette 95 mg (36%) av tittelforbindelsen (81).

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): 1,12 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 1,13 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,14 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,87 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,42 (s, 2H), 2,46 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 3,44 (m, 2H), 6,78 (d, $J=4,8$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 358,30 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

Sammenligningseksempel 18

1-[(α -isobutanoyloksyisobutoksy)karbonyl]aminometyl]-1-cykloheksaneddiksyre (82)

- Ved å følge fremgangsmåten i Sammenligningseksempel 2 og anvende 1-klor-2-metylpropylklorformat og kvikksølvbutyrat istedenfor 1-kloretylklorformat og
35 kvikksølvacetat, respektivt ga dette 95 mg (36%) av tittelforbindelsen (82).

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 0,95 (d, J=7,2 Hz, 3H), 0,97 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,05 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,06 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,98 (m, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,45 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 6,42 (d, J=4,8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 358,27 (M+H)⁺.

5 Sammenligningseksempel 19

1-[[$(\alpha$ -pivaloksyisobutoksy)karbonyl]aminometyl]-1-cykloheksaneddiksyrer (83)

Ved å følge fremgangsmåten i Referanseeksempel 12 og anvende 1-klor-3-metylpropyl-p-nitrofenylkarbonat og sølvpivalat istedenfor 1-kloretyl-p-nitrofenylkarbonat og sølvbutyrat, respektivt, ga dette 10 mg (9%) av tittelforbindelsen (83).

10

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 0,98 (t, J=6,6 Hz, 3H), 0,99 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,19 (s, 9H), 1,32-1,58 (m, 10H), 2,08 (m, 1H), 2,28 (s, 2H), 3,21 (m, 2H), 6,49 (d, 1H). MS (ESI) m/z 372,31 (M+H)⁺.

15 Sammenligningseksempel 20

1-[[$(\alpha$ -benzoyloksyisobutoksy)karbonyl]aminometyl]-1-cykloheksaneddiksyrer (84)

Ved å følge fremgangsmåten i Sammenligningseksempel 11 og anvende 1-klor-2-metylpropyl-p-nitrofenylkarbonat og sølvbenzoat istedenfor 1-kloretyl-1-p-nitrofenylkarbonat og sølvpropionat ga dette 109 mg (40%) av tittelforbindelsen (84).

20

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 1,18 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 2,42 (m, 1H), 2,28 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 6,99 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,26 (m, 2H). MS (ESI) m/z 392,22 (M+H)⁺.

25 Referanseeksempel 21

1-[[$(\alpha$ -acetoksyisopropoksy)karbonyl]aminometyl]-1-cykloheksaneddiksyrer (85)

Trinn A: Isopropenyl-p-nitrofenylkarbonat (86)

Til en blanding av p-nitrofenol (5,76 g, 41,5 mmol) og isopropenylklorformat (5 g, 41,5 mmol) i diklormetan (200 ml) ble det ved 0°C tilsatt en løsning av pyridin (3,4 ml, 42 mmol) i diklormetan (50 ml). Den resulterende blandingen ble omrørt ved 0°C i 30 min og deretter ved romtemperatur i 1 t. Etter fjerning av løsemiddelet under redusert trykk ble residuet løst i eter og vasket med vann, 10% sitronsyre og vann igjen. Etersjiktet ble tørket over Na₂SO₄ og fordampet under redusert trykk hvilket ga 8,7 g (94%) av tittelforbindelsen (86) som et off-white faststoff.

35

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 2,05 (s, 3H), 4,81 (m, 1H), 4,95 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=9,2$ Hz, 2H), 8,28 (d, $J=9,2$ Hz, 2H).

Trinn B: 2-klorisopropyl-p-nitrofenylkarbonat (87)

5 Isopropenyl-p-nitrofenylkarbonat (86) (8,7 g, 39 mmol) ble løst i 4M hydrogenklorid/dioksan i et forseglet kar. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 t. Fjerning av løsemiddelet under redusert trykk ga 10 g (100%) av tittelforbindelsen (87), som ble anvendt i neste reaksjon uten ytterligere rensing.

10 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 2,10 (s, 6H), 7,42 (d, 2H, $J=9,2$ Hz), 8,28 (d, $J=9,2$ Hz, 2H).

Trinn C: α -acetoksyisopropyl-p-nitrofenylkarbonat (88)

15 En blanding av 2-klorisopropyl-p-nitrofenylkarbonat (7) (0,5 g, 1,93 mmol) og kvikksølvacetat (1,0 g, 3,13 mmol) i diklormetan (20 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert for å fjerne faste stoffer og filtratet konsentrert under redusert trykk. Kromatografi av det resulterende residuet på silikagel (20% CH_2Cl_2 /heksan og deretter 40% CH_2Cl_2 /heksan) ga 227 mg (50%) av tittelforbindelsen (88).

20 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 1,90 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 7,28 (d, 2H, $J=9,2$ Hz), 8,28 (d, $J=9,2$ Hz, 2H).

Trinn D: 1- $\{[(\alpha\text{-acetoksyisopropoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-cykloheksan eddiksyre (85)

25 Til en blanding som inneholder gabapentin (257 mg, 1,5 mmol) og trietylamin (0,46ml, 3,3 mmol) i diklormetan (30 ml) ble det tilsatt trimetylklorsilan (0,38 ml, 3 mmol) og blandingen ble omrørt til klar løsning. En løsning som inneholder α -acetoksyisopropyl-p-nitrofenylkarbonat (88) (0,23 g, 0,8 mmol) i diklormetan (10 ml) ble tilsatt og
30 blandingen ble omrørt i 30 min. Reaksjonsblandingen ble vasket med saltvann (10 ml) og deretter ble det organiske sjiktet separert. Det vandige laget ble ytterligere ekstrahert med eter (3 X 10 ml) og de kombinerte organiske ekstraktene ble tørket over MgSO_4 og konsentrert i vakuum. Kromatografi av det resulterende residuet på silikagel (heksan:etylacetat (2:1)), ga 40 mg (16%) av tittelforbindelsen (85).

35 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): 1,32-1,58 (m, 10H), 1,80 (s, 6H), 2,02 (s, 3H), 2,27 (s, 2H), 3,30 (s, 2H). MS (ESI) m/z 316,21 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Sammenligningseksempel 22**1-[[α -butanoyloksyisopropoksy]karbonyl]aminometyl]-1-cykloheksaneddiksyrer (89)**

Ved å følge fremgangsmåten i Referanseeksempel 21 og anvende kvikksølvbutyrat istedenfor kvikksølvacetat ga dette 5 mg (5%) av tittelforbindelsen (89).

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): 0,99 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,60 (m, 2H), 1,85 (s, 6H), 2,22 (t, $J=7,6$, 2H), 2,27 (s, 2H), 3,20 (s, 2H). MS (ESI) m/z 344,24 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 366,30 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

10

Sammenligningseksempel 23**1-[[α -isobutanoyloksyisopropoksy]karbonyl]aminometyl]-1-cykloheksaneddiksyrer (90)**

Ved å følge fremgangsmåten i Referanseeksempel 21 og anvende kvikksølvisobutyrat istedenfor kvikksølvacetat ga dette 109 mg (43%) av tittelforbindelsen (90).

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): 1,19 (d, $J=7,2$ Hz, 6H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,82 (s, 6H), 2,38 (s, 2H), 3,25 (s, 2H). MS (ESI) m/z 344,22 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 366,24 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Eksempel 41**In vitro bestemmelser av Cako-2 cellulær permeabilitet av legemidler**

Den passive permeabiliteten til produktene ifølge oppfinnelsen kan bestemmes in vitro ved anvendelse av standardmodeller godt kjente i litteraturen (se for eksempel Stewart et al., "Pharm. Res.", 1995, 12, 693). For eksempel kan passiv permeabilitet evalueres ved undersøkelse av fluksen til et prodrug over en dyrket polarisert cellemonolag (for eksempel Cako-2-celler). Cako-2-celler oppnådd fra kontinuerlig kultur (passasje mindre enn 28) ble sådd ved høy tetthet på Transwell polykarbonatfiltere. Cellene ble holdt med DMEM/10% foster kalveserum + 0,1 mM ikke-essensielle aminosyrer + 2 mM L-Gln, 5% CO_2 /95% O_2 , 39°C til dagen for eksperimentet. Permeabilitetsstudiene ble utført ved pH 6,5 apikalt (i 50 mM MES-buffer som inneholder 1 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 150 mM NaCl, 3 mM KCl, 1 mM NaH_2PO_4 , 5 mM glukose) og pH 7,4 basolateral (i Hanks' balanserte saltløsning som inneholder 10 mM HEPES) under nærvær av efflukspumpeinhibitorer (250 μM MK-571, 250 μM Verapamil, 1 mM Ofloxacin). Innsettinger ble plassert i 12- og 24-brønns plater som inneholder buffer og inkubert i 30 min ved 37°C. Produkt (200 μM) ble tilsatt til den apikale og basolaterale avdelingen (donor) og konsentrasjoner av produkt og/eller frigitt mor-forbindelse i den motsatte avdelingen (mottaker) ble bestemt ved intervaller på 1 t ved anvendelse av

LC/MS/MS. Verdier av tilsynelatende permeabilitet (P_{app}) ble beregnet ved anvendelse av ligninger:

$$P_{app} = V_r(dC/dt) / (AC_o)$$

- 5 Hvor V_r er volumet til mottakeravdelingen i ml; dC/dt er total fluks av produkt og morforbindelse ($\mu\text{M/s}$), bestemt fra helningen til konsentrasjonsplottet i mottakeravdelingen versus tid; C_o er den initielle konsentrasjon av produkt i μM ; A er overflatearealet til membranen i cm^2 . Foretrukket viser produkt med signifikant transcellulær permeabilitet en verdi på P_{app} på $\geq 1 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ og mer foretrukket en verdi på P_{app} på $\geq 1 \times 10^{-5} \text{ cm/s}$, og enda mer foretrukket en verdi på P_{app} på $\geq 5 \times 10^{-5} \text{ cm/s}$. Typiske verdier på P_{app} oppnådd for prodrug av GABA-analoger er vist i følgende Tabell:

Forbindelse	P_{app} (apikal til basolateral) (cm/s)	P_{app} (basolateral til apikal) (cm/s)	Forhold A-B/B-A
(51)	$1,06 \times 10^{-4}$	$1,25 \times 10^{-5}$	8,5
(56)	$3,1 \times 10^{-5}$	$2,0 \times 10^{-6}$	15,5
(62)	$2,10 \times 10^{-5}$	$6,40 \times 10^{-6}$	3,3
(68)	$8,43 \times 10^{-5}$	$2,26 \times 10^{-5}$	3,7
(69)	$1,84 \times 10^{-4}$	$5,22 \times 10^{-6}$	35,2
(70)	$1,78 \times 10^{-5}$	$1,68 \times 10^{-6}$	10,6
(71)	$8,10 \times 10^{-5}$	$1,99 \times 10^{-5}$	4,1
(72)	$2,51 \times 10^{-5}$	$1,26 \times 10^{-6}$	2,0
(77)	$7,41 \times 10^{-5}$	$1,43 \times 10^{-5}$	5,2
(78)	$1,37 \times 10^{-4}$	$2,46 \times 10^{-5}$	5,6
(80)	662×10^{-5}	$8,75 \times 10^{-6}$	7,6
(81)	$8,65 \times 10^{-5}$	$1,27 \times 10^{-5}$	6,8
(82)	$12,5 \times 10^{-4}$	$1,82 \times 10^{-5}$	6,9
(83)	$1,29 \times 10^{-5}$	$4,48 \times 10^{-5}$	0,3
(84)	$1,26 \times 10^{-4}$	$1,57 \times 10^{-5}$	8,1
(89)	$5,85 \times 10^{-5}$	$2,34 \times 10^{-6}$	25,0
(90)	$9,22 \times 10^{-5}$	$5,75 \times 10^{-6}$	16,0

- 15 Dataene i denne tabellen viser at produkt beskrevet heri har høy cellulær permeabilitet og bør bli godt absorbert fra tarmen. Med unntak av forbindelse (83) overskred apikal til basolateral permeabilitetene til disse legemidlene deres basolateral til apikale permeabiliteter. Dette viser at disse forbindelsene kan være substrater for aktive

transportmekanismer til stede i den apikale membranen til Cako-celler (selv om noen forbindelser av denne transcellulære permeabiliteten også kan formidles ved passiv diffusjon).

5 Eksempel 42

Opptak av gabapentin etterfølgende administrasjon av gabapentin og gabapentin prodrug intrakolonisk hos rotter

Vedvarende frigivelsesdoseringsformer som frigir legemiddel sakte over en periode på 6-24 timer frigir generelt en signifikant andel av dosen i tarmen. Således fremviser
 10 legemidler egnet for anvendelse i slike doseringsformer foretrukket god kolonisk absorpsjon. Dette eksperimentet ble utført for å bestemme egnetheten til gabapentin prodrug for anvendelse i en oral vedvarende frigivelsesdoseringsform.

Trinn A: Administrasjonsprotokoll

15 Rotter ble oppnådd kommersielt og ble prekanylert både i den stigende tarmen og jugulærvenen. Dyrene var bevisste på tidspunktet for eksperimentet. Alle dyrene ble fastet over natten og inntil 4 timer etter dosering. Gabapentin og gabapentin prodrug (59), (63), (69), (72), (77), (85), (117) og (126) ble administrert som en løsning (i vann eller PEG 400) direkte til tarmen via kanylen ved en dose ekvivalent med 25 mg
 20 gabapentin per kg. Blodprøver (0,5 ml) ble oppnådd fra jugularkanyle ved intervaller på 8 timer og reaksjonen ble stoppet umiddelbart ved tilsetning av acetonitril/metanol for å hindre ytterligere omdannelse av prodruset. Blodprøver ble analysert som beskrevet nedenfor.

25 Trinn B: Prøvefremstilling for kolonisk absorbert legemiddel

1. I tomme 1,5 ml eppendorfrør ble 300 µl, 50/50 acetonitril/metanol og 20 µl p-klorfenylalanin tilsatt som en indre standard.
2. Rotteblod ble samlet opp på forskjellige tidspunkter og umiddelbart ble 100 µl
 30 blod tilsatt til eppendorfrøret og virvlet for sammenblanding.
3. 100 µl gabapentin standardløsning (0,04, 0,2, 1, 5, 25, 100 µg/ml) ble tilsatt til 90 µl blind rotteblod for å utgjøre en sluttkalibreringsstandard (0,004, 0,02, 0,1, 0,5, 2,5, 10 µg/ml). Deretter ble 300 µl 50/50 acetonitril/metanol tilsatt til hvert
 35 rør fulgt av 20 µl p-klorfenylalanin.
4. Prøvene ble virvlet og sentrifugert ved 14 000 rpm i 10 min.

5. Supernatant ble tatt for LC/MS/MS analyse.

Trinn C: LC/MS/MS analyse

Et API 2000 LC/MS/MS spektrometer utstyrt med Shidmadzu 10ADVp binære pumper og en CTC HTS-PAL autoprøvetaker ble anvendt i denne analysen. En Zorbax XDB C8 4,6 x 150 mm kolonne ble varmet til 45°C i løpet av analysen. Mobilfasen var 0,1% maursyre (A) og acetonitril med 0,1% maursyre (B). Gradientbetingelsen var: 5% B i 1 min, deretter 98% B i 3 min, deretter holdt ved 98% B i 2,5 min. Mobilfasen ble returnert til 5% B i 2 min. En turboionespraykilde ble anvendt på API 2000. Analysen ble gjort i positiv ionemodus og en MRM-transmisjon på 172/137 ble anvendt i analysen av gabapentin (MRM-transmisjoner 426/198 for (59), 364/198 for (63), 392/198 for (69), 316/198 for (72), 330/198 for (77), 330/198 for (79), 316/198 for (85) og 327,7/153,8 for (117) ble anvendt). 20 µl av prøvene ble injisert. Toppene ble integrert ved anvendelse av Analyst 1.1 kvantifiseringssoftware. Etterfølgende kolonisk administrasjon av hvert av disse prodrugene var maksimale plasmakonsentrasjoner av gabapentin (C_{maks}) så vel som arealer under gabapentin plasmakonsentrasjon vs. tidskurvene (AUC) signifikant større (> 2 ganger) enn det som ble resultatet fra kolonisk administrasjon av gabapentin alene. For eksempel ga prodrug (77) både gabapentin C_{maks} og AUC-verdier større enn 10 ganger høyere enn gabapentin i seg selv. Disse dataene demonstrerer at forbindelser ifølge oppfinnelsen kan formuleres som sammensetninger egnet for økt absorpsjon og/eller effektiv vedvarende frigivelse av GABA-analoger for å minimalisere doseringsfrekvens på grunn av rask systemisk klarering av disse GABA-analogene.

Eksempel 43

Vedvarende frigivelse av gabapentin etterfølgende prodrug administrasjon ved anvendelse av osmotiske mini-pumpeutstyr hos harehunder

Gabapentin eller gabapentinprodrug (77) og (82) (ved en dose ekvivalent med 10 mg gabapentin per kg) ble løst i egnet løsemiddel (for eksempel vann, PEG 400 etc.) og fylt i forhåndsveid Alzet® mini-osmotisk pumpeutstyr (Modell 2001 D) (Durect Corp., Cupertino, CA). De fylte Alzetene ble forhåndsekvilibrert ved nedsenking i isotonisk saltvann ved 37°C i 3 timer og lagret i forseglede beholdere ved 4°C over natten. Alzetet ble deretter administrert oralt til 4 fastende hannharehunder (ca. 6,5 kg). Dyrene ble matet 4 t etter hver dose. Blodprøver (1,0 ml) ble tatt ved intervaller i løpet av 48 timer og behandlet umiddelbart for plasma. Plasmaprøver ble frosset ned og lagret ved -80°C inntil analysering ved anvendelse av fremgangsmåten beskrevet ovenfor. Begge

prodrugene ga gabapentinkonsentrasjon i plasma ved 12 timer etter dosering som var større enn 2 ganger konsentrasjon av gabapentin som ble oppnådd ved administrasjon av gabapentin i seg selv i Alzet-utstyret. Disse dataene bekrefter ytterligere at forbindelser ifølge oppfinnelsen kan formuleres som sammensetninger egnet for effektiv vedvarende frigivelse av GABA-analoger.

Sammenligningseksempel 44

Opptak av pregabalin etterfølgende administrasjon av pregabalin eller pregabalin prodrug intrakolonisk hos rotter

- 10 Protokollene i Eksempel 41 ble gjentatt med pregabalin og pregabalinprodrug (110) og (112). Etterfølgende kolonisk administrasjon av hver av disse prodrugene var maksimal plasmakonsentrasjon av pregabalin (C_{maks}) så vel som arealet under pregabalin plasmakonsentrasjon versus tidskurven (AUC) signifikant større (> 2 ganger) enn den som ble oppnådd fra kolonisk administrasjon av pregabalin i seg selv.

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, valgt fra 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-
5 cykloheksaneddiksyre og farmasøytisk akseptable salter, hydrater og solvater derav.

2.

Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-cykloheksaneddiksyre og natriumsaltet
10 derav.

3.

Forbindelse ifølge krav 1, som er 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-cykloheksaneddiksyre.
15

4.

Forbindelse ifølge krav 1, som er natriumsaltet av 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoyloksyetoksy})\text{karbonyl}]\text{aminometyl}\}$ -1-cykloheksaneddiksyre.

20 5.

Farmasøytisk preparat, omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 4 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

6.

25 Farmasøytisk preparat, for behandling eller forebyggelse av epilepsi, depresjon, angst, psykose, svimmelhetsanfall, hypokinesi, kraniellidelser, neurodegenerative lidelser, panikk, smerte, inflammatorisk sykdom, søvnløshet, gastrointestinale lidelser eller etanolabstinenssyndrom hos en pasient, omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 4 og en farmasøytisk akseptabel
30 bærer.

7.

Farmasøytisk preparat for behandling eller forebyggelse av neuropatisk smerte, muskelsmerte eller skjelettsmerte i en pasient, omfattende en terapeutisk effektiv
35 mengde av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 4 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

8.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 4, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av et menneskelig eller animalsk legeme ved terapi.

5 9.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 4, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebyggelse av epilepsi, depresjon, angst, psykose, svimmelhetsanfall, hypokinesi, kraniallidelser, neurodegenerative lidelser, panikk, smerte, inflammatorisk sykdom, søvnløshet, gastrointestinale lidelser eller
10 etanolabstinenssyndrom hos en pasient.

10.

Forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 4, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling eller forebyggelse av neuropatisk smerte, muskelsmerte
15 eller skjelettsmerte i en pasient.

11.

Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 4 for fremstilling av et medikament for behandling eller forebyggelse av epilepsi, depresjon, angst,
20 psykose, svimmelhetsanfall, hypokinesi, kraniallidelser, neurodegenerative lidelser, panikk, smerte, inflammatorisk sykdom, søvnløshet, gastrointestinale lidelser eller etanolabstinenssyndrom hos en pasient.

12.

25 Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 4, for fremstilling av et medikament for behandling eller forebyggelse av neuropatisk smerte, muskelsmerte eller skjelettsmerte hos en pasient.