

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 403**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2006 E 06772647 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2013 EP 1890684**

54 Título: **Tratamiento de trastornos del sueño y vigilia**

30 Prioridad:

**08.06.2005 US 688638 P**

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

**19.12.2013**

73 Titular/es:

**SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)  
99 Seorin-dong Jongro-gu  
Seoul 110-110, KR**

72 Inventor/es:

**AHNAOU, ABDALLAH;  
DRINKENBURG, WILHELMUS H.I.M;  
PALUMBO, JOSEPH y  
SPORN, JONATHAN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 435 403 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Tratamiento de trastornos del sueño y vigilia

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

## CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona de manera general con los campos de farmacología, neurología y psiquiatría y con métodos para tratar trastornos del sueño y vigilia. Más específicamente, esta invención proporciona ciertos compuestos de carbamato para uso en métodos de tratamiento de trastornos del sueño y vigilia que incluyen somnolencia diurna excesiva y somnolencia patológica.

## DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA RELACIONADA

La somnolencia Diurna Excesiva (EDS) o somnolencia patológica se refiere a somnolencia excesiva durante el día asociada con una amplia variedad de trastornos del sueño y vigilia. Estos trastornos pueden ser trastornos primarios del sueño tal como narcolepsia o pueden ser el resultado de alguna otra afección médica que tiene un efecto adverso en patrones de sueño.

La Somnolencia Diurna Excesiva (EDS), es la queja principal de pacientes vistos en clínicas de sueño, que afecta hasta 12% de la población general. Los efectos de EDS pueden ser debilitamiento e incluso amenaza para la vida. Los pacientes con EDS pueden exhibir trastornos sicosociales, bajo rendimiento en el trabajo o desempeño académico, y aumento en el riesgo de accidentes. El diagnóstico diferencial de EDS requiere evaluaciones objetivas, tal como polisomnografía y la Prueba Múltiple de Latencia de Sueño.

Existen cuatro causas principales de EDS: (1) anomalías patológicas del sistema nervioso central (SNC), tal como narcolepsia e hipersomnia idiopática del SNC; (2) deficiencias cualitativas y cuantitativas del sueño, tal como apnea del sueño, apnea del sueño obstructiva y sueño nocturno insuficiente, debido a por ejemplo dolor agudo y crónico que resulta de diversas afecciones múltiples que incluyen enfermedad de Parkinson, incontinencia urinaria, fatiga por esclerosis múltiple, ADHD, trastorno de Alzheimer, Depresión Mayor, Trastorno Bipolar e isquemia cardíaca; (3) desajustes del marcapasos circadiano del cuerpo con el ambiente (por ejemplo desfase de horario o trabajo por turnos); y (4) fármacos, que pueden aumentar somnolencia ya sea terapéuticamente o como un efecto colateral.

Dependiendo de la etiología, las estrategias de manejo para EDS incluyen extensión de tiempo en cama, siestas, cirugía, diversos dispositivos médicos (por ejemplo, aparatos bucales, presión positiva continua de las vías respiratorias), y farmacoterapia.

La fatiga y somnolencia excesiva también son síntomas comunes de un trastorno depresivo mayor y otros trastornos de humor tal como Trastorno Bipolar, y pueden tener efectos colaterales adversos asociados con terapia con fármaco antidepresivo o pueden tener síntomas residuales tratados inadecuadamente con terapia con antidepresivos. Adicionalmente, los pacientes algunas veces sufren de efectos colaterales relacionados con el sueño asociados con el retiro de terapia de antidepresivos.

La narcolepsia es una causa común de EDS y es un trastorno neurológico incapacitante que primero fue reconocido hace 118 años por Gélinau, J. B. (De la narcolepsy, Gazette des Hopitaux Paris (1880) 53: 626-628). La narcolepsia es un trastorno crónico caracterizado por ataques intermitentes de sueño, persistentes, Somnolencia Diurna Excesiva y manifestaciones del sueño con movimiento rápido anormal ocular ("REM"), tal como periodos REM de inicio de sueño, cataplejía, parálisis en el sueño y alucinaciones hipnagógicas, o ambos. La mayoría de pacientes con narcolepsia también han interrumpido el sueño nocturno.

Para revisión de narcolepsia, véase generalmente Chokroverty, S. (ed.), Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects, 2da edición, Butterworth Heinemann, Boston, Mass. U.S.A. 1999; Aldrich, M., Sleep Medicine, Oxford University Press, New York, N.Y. U.S.A. 1999; Vgnotzas, A. N. et al., Annu. Rev. Med. (1999) 50:387-400; y Guilleminault, C., Narcolepsy Syndrome in Principles and Practice of Sleep Medicine, 2da edición (Kryger, M. H., et al. (eds.), (W. B. Saunders Philadelphia, Pa. U.S.A. 1989), páginas 338-246).

Los síntomas de narcolepsia incluyen Somnolencia Diurna Excesiva (EDS), alucinaciones hipnagógicas e hipnopómpicas (alucinaciones durante transiciones dentro y fuera del sueño, respectivamente), cataplejía (pérdida

repentina y reversible del tono muscular), parálisis del sueño (una incapacidad de moverse al inicio del sueño o despertar) y sueño REM al inicio del sueño (Guilleminault, C. 1989). En narcolépticos, ocurre sueño en momentos inapropiados y en situaciones peligrosas y vergonzosas. Aunque el tiempo de sueño total es cerca al normal, el sueño nocturno se interrumpe por despertares frecuentes (Mitler, M. et al., *Psych Clin. N. Amer.* (1987) 10:593-606).

- 5 La cataplejía, una parálisis temporal, parcial o completa debido a una pérdida repentina del tono muscular, con conciencia intacta, se activa normalmente mediante emociones fuertes repentinas, tal como aquellas acompañadas de risa, ira y vergüenza. En algunos pacientes, el estado de cataplejía, o periodos de pérdida repetitiva del tono muscular, ocurre y puede finalizar durante horas o días.

10 También se ha reportado que la narcolepsia ocurre en otros animales y se ha estudiado más intensamente en caninos (Foutz, A. S., et al., (1979) *Sleep* 1:413-421; Nishino, S. y Mignot, E. (1997) *Prog. Neurobiol.* 52:27-78; Cederberg, R., et al., (1998) *Vet. Rec.* 142, 31- 36). La narcolepsia canina en Doberman pinschers y Labrador Retrievers se transmite como un rasgo recesivo autosómico de gen no aparentemente único con penetración completa, canarc-1 (Foutz, A. S., et al., (1979) *Sleep* 1:413-421; Baker, T.L. and Dement, W. C. (1985), *Canine narcolepsy-cataplexy syndrome: evidence for an inherited monoaminergic-cholinergic imbalance in Brain Mechanisms of Sleep*, D. J. McGinty, R. Drucker-Colin, A. Morrison, y P. L. Parmeggiani, eds. (New York: Raven Press), página 199-233).

Un gran número de estudios fisiológicos y farmacológicos han demostrado similitud cercana entre narcolepsia humana y canina (Baker, T. L. y Dement, W. C. (1985) y Nishino, S. y Mignot, E. (1997)). Estos animales tienen todos los síntomas principales que definen narcolepsia en humanos, que incluyen episodios de cataplejía.

- 20 Los narcolépticos caninos también exhiben Somnolencia Diurna Excesiva y periodos de sueño interrumpidos (Kaitin, K. I. et al., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* (1986) 64:447-454). Los antagonistas colinérgicos bloquean la cataplejía en narcolépticos caninos y humanos (Delashaw et al., (1979) *Exp. Neurology* 66:745-757). Los bloqueadores  $\alpha_1$  (tal como prazosina) exacerban la cataplejía en perros y humanos y pueden producir estado catapléjico en ambas especies (Mignot et al., (1988) *Brain Res.* 444:184-188; Guilleminault et al., (1988) *The Lancet* 2: 511).

25 Los fármacos utilizados para tratar cataplejía y somnolencia excesiva en humanos también son efectivos en perros narcolépticos (Baker and Dement, 1985). La narcolepsia usualmente no se desarrolla hasta la adolescencia en humanos, pero se puede ver tan temprano como tres o tan tardío como 45 años de edad o más (Yoss and Daly, (1960) *Pediatrics* 25:1025-1033; Billiard, (1985) *Ann. Clin. Res* 17:220-226). La aparición de cataplejía, como una variable proxy para el inicio de narcolepsia/cataplejía, en narcolepsia canina, se desarrolla entre la 4 y 24 semanas de edad.

30 Aproximadamente 250,000 Americanos tienen narcolepsia (Aldrich, M. S., *New Eng. J. Med.* (1990) 323:389-394). Aunque se han reportado casos familiares de narcolepsia, la mayor parte de ocurrencias en humanos son esporádicas, y el trastorno se considera de manera general que es multigénico e influenciado ambientalmente (Honda, Y., y Matsuki, K., *Genetic Aspects of Narcolepsy in Handbook of Sleep Disorders*, M. Thorpy (ed.) (Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y. 1990), páginas 217-234). Un factor genético de predisposición es un alelo HLA-DQ específico, HLA-DQB1\*0602 (Matsuki, K., et al., (1992) *Lancet* 339: 1052. Mignot, E., et al., (1994) *Sleep* 17: S60-S67; Mignot, E. (1998) *Neurology* 50:S16-S22). Aproximadamente 95 % de los narcolépticos tienen este haplotipo HLA, comparado con solo 30 % de la población general (Aldrich, M. S., *New Eng. J Med.* (1990) 323:389-394).

- 40 Se ha reportado un mecanismo autoinmunitario en algunas enfermedades asociadas con HLA tal como diabetes juvenil, enfermedad celiaca, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide (Sinha, A. et al., *Science* (1990) 248: 1380-1388); sin embargo, todos los intentos hasta la fecha han fallado en probar la hipótesis autoinmunitaria para narcolepsia (Mignot, E., et al., *Adv. Neuroimmunol.* (1995) 5:23-37).

45 Se ha reportado recientemente que la narcolepsia se une a la disfunción del sistema de péptido de hipocretina (Hcr) (orexina) recientemente descubierto. Este informe se basa en una eliminación en los transcritos del gen de receptor 2 hipocretina (Hcrtr2) en Dobermans y Labradores narcolépticos (Lin, L. et. al., *Cell* (1999) 97:365-376). Chemelli et al. crea ratones transgénicos Hcrtr que tienen anomalías de control de sueño que también se parecen a aspectos de narcolepsia (Chemelli, R. M. et al., *Cell* (1999) 98: 437-451).

- 50 La narcolepsia requiere el manejo a largo plazo de los síntomas (Fry, J., *Neurology* (1998) 50 (2 Suppl 1):S8-15). Las intervenciones pueden ser no farmacológicas, tal como cambios en el estilo de vida, y farmacológicas, para alivio de somnolencia diurna, cataplejía, parálisis del sueño, alucinaciones hipnagógicas, y/o alucinaciones hipnopómpicas.

El tratamiento de narcolepsia farmacológico ha dependido del uso de estimulantes del sistema de nervioso central (SNC) para aumentar vigilia o para reducir el número y severidad de ataques catapléjicos o alucinaciones

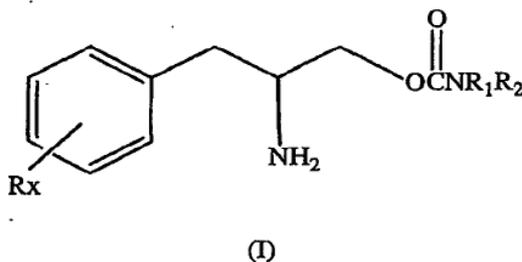
hipnagógicas. Los estimulantes del SNC pueden ser efectivos en aliviar la somnolencia de narcolepsia; sin embargo, son necesarias dosis extremadamente altas para restaurar el estado de alerta a niveles normales (Mitler, M. et al., Sleep (1993) 16:306-317). Dichas dosis pueden tener efectos colaterales muy peligrosos.

Debido a estos efectos colaterales, la mayoría de narcolépticos utilizan estimulantes solo cuando se necesitan absolutamente o utilizan continuamente dosis de bajo nivel no capaces de restaurar niveles normales de estado de alerta. En ocasiones se pueden emplear "días de descanso de fármaco" periódicos para mantener la efectividad de los estimulantes (Mitler, M. S. Sleep (1994) 17:S103-S106). Las siestas frecuentes pueden ser efectivas para permitir periodos de estado de alerta en vigilia (Aldrich, M. S., Neurology (1992) 42(S6): 34-43). La cataplejía algunas veces se puede tratar exitosamente con antidepresivos tricíclicos o inhibidores de recaptación de serotonina selectiva (SSRI), entre otras medicaciones. Ambos fármacos antidepresivos tricíclicos y SSRI todos parecen actuar al producir metabolitos que activan receptores noradrenérgicos (Nishino, S. et al., Sleep (1993) 16: 706- 712; Mignot, E. et al., Psychopharmacology (1993) 113:76-82). Incluso con estos tratamientos, los accidentes debido a somnolencia y cataplejía son comunes y los logros educativos y profesionales se reducen significativamente en narcolépticos (Broughton, W. A. y Broughton, R. J., Sleep (1994) 17:S45-S49).

La Somnolencia Diurna Excesiva (EDS) o somnolencia patológica, si se debe a narcolepsia u otras causas, incapacita y es potencialmente peligrosa debido a que produce episodios de sueño involuntario, atención reducida, y errores de desempeño. EDS, independientemente de la causa, está vinculada a una variedad de accidentes de transporte e industriales y provoca menor desempeño en el trabajo y malestar subjetivo considerable. Un agente terapéutico que reduce o elimina EDS tendría implicaciones importantes no solo para pacientes individuales, sino también para la salud y seguridad pública.

#### RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se dirige a un compuesto de la Fórmula (I):



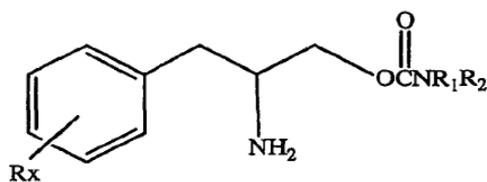
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde

Rx es un miembro seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno seleccionado de F, Cl, Br y I, alcoxi que contiene 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, y tioalcoxi que contiene 1 a 3 átomos de carbono;

x es un entero de 1 a 3, con la condición que R puede ser igual o diferente cuando x es 2 o 3;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> puede ser igual o diferente uno del otro y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arilo, arilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se puede unir para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros sustituido con un elemento seleccionado del grupo que consiste de grupos hidrógeno, alquilo, y arilo, en donde el compuesto cíclico puede comprender 1 a 2 átomos de nitrógeno y 0 a 1 átomo de oxígeno, en donde los átomos de nitrógeno no se conectan directamente uno con el otro o con el átomo de oxígeno, para uso en un método para tratar Somnolencia Diurna Excesiva (EDS) en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento.

Las realizaciones de la invención incluyen un enantiómero de la Fórmula I sustancialmente libre de otros enantiómeros o un mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero de la Fórmula I;



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde

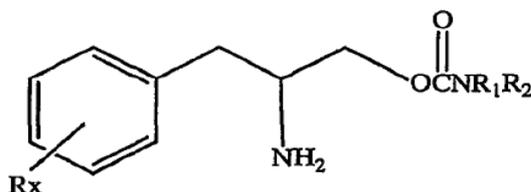
5 Rx es un miembro seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno seleccionado de F, Cl, Br y I, alcoxi que contiene 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidroxil, trifluorometilo, y tioalcoxi que contiene 1 a 3 átomos de carbono;

x es un entero de 1 a 3, con la condición que R puede ser igual o diferente cuando x es 2 o 3;

10 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> puede ser igual o diferente uno del otro y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arilo, arilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se puede unir para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros sustituido con un elemento seleccionado del grupo que consiste de grupos hidrógeno, alquilo, y arilo, en donde el compuesto cíclico puede comprender 1 a 2 átomos de nitrógeno y 0 a 1 átomo de oxígeno, en donde los átomos de nitrógeno no se conectan directamente uno con el otro o con el átomo de oxígeno, para uso en un método para tratar EDS en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento. Preferiblemente, en donde Rx, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> todos se seleccionan de hidrógeno. Preferiblemente en donde predomina un enantiómero seleccionado del grupo que consiste de Fórmula I al grado de aproximadamente 90% o más.

15 Más preferiblemente, en donde predomina un enantiómero seleccionado del grupo que consiste de Fórmula I al grado de aproximadamente 98% o más.

Las realizaciones de la invención incluyen el uso, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de EDS, de un enantiómero seleccionado del grupo que consiste de la Fórmula I



(I)

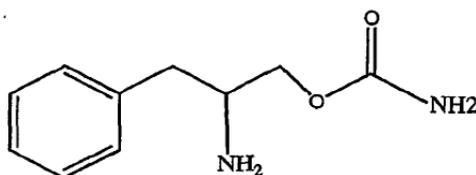
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde

Rx es un miembro seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno seleccionado de F, Cl, Br y I, alcoxi que contiene 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidroxil, trifluorometilo, y tioalcoxi que contiene 1 a 3 átomos de carbono;

x es un entero de 1 a 3, con la condición que R puede ser igual o diferente cuando x es 2 o 3;

25 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> puede ser igual o diferente uno del otro y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arilo, arilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se puede unir para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros sustituido con un elemento seleccionado del grupo que consiste de grupos hidrógeno, alquilo, y arilo, en donde el compuesto cíclico puede comprender 1 a 2 átomos de nitrógeno y 0 a 1 átomo de oxígeno, en donde los átomos de nitrógeno no se conectan directamente uno con el otro o con el átomo de oxígeno.

35 Las realizaciones de la invención incluyen un enantiómero de la Fórmula I sustancialmente libre de otros enantiómeros que es el enantiómero de la Fórmula I b (R)-(beta-amino-bencenopropil) carbamato u (O-carbamoil-(D)-fenilalaninol) o un mezcla enantiomérica en donde el enantiómero de la Fórmula I b (R)-(beta-amino-bencenopropil) carbamato u (O-carbamoil-( D)-fenilalaninol) predomina para uso en un método para tratar EDS en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento.



Fórmula Ib

La Fórmula Ib (R)-(beta-amino-bencenopropil) carbamato u (O-carbamoil-(D)-fenilalaninol) en donde el enantiómero de la Fórmula Ib (R)-(beta-amino-bencenopropil) carbamato u (O-carbamoil-(D)-fenilalaninol) predomina al grado de aproximadamente 90% o más. Más preferiblemente, un enantiómero de la Fórmula Ib (R)-(beta-amino-bencenopropil) carbamato u (O-carbamoil-(D)-fenilalaninol) predomina al grado de 98% o más.

La causa de EDS se selecciona del grupo que consiste de; anomalías patológicas del sistema nervioso central (SNC), apoplejía, narcolepsia, hipersomnia del SNC idiopática; deficiencia de sueño, apnea del sueño, apnea del sueño obstructiva, sueño nocturno insuficiente, dolor crónico, dolor agudo, enfermedad de Parkinson, incontinencia urinaria, fatiga por esclerosis múltiple, Trastorno de Hiperactividad por Déficit de Atención (ADHD), trastorno de Alzheimer, Depresión Mayor, Trastorno Bipolar, isquemia cardiaca; desajustes del marcapasos circadiano del cuerpo con el ambiente, desfase horario, trabajo por turnos); y fármacos sedantes.

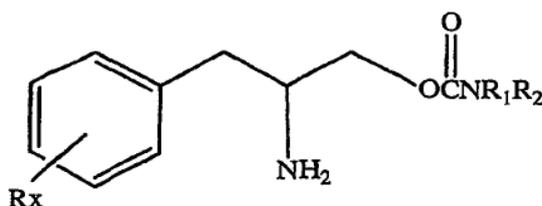
#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que los fenilalquilamino carbamatos de la Fórmula I tienen propiedades farmacológicas novedosas y únicas. Se han mostrado que estos compuestos en modelos de animal y en estudios en humanos tienen un efecto activante o energizante. Aunque el mecanismo preciso de acción no se entiende completamente, se considera que estos compuestos no funcionan mediante los mismos mecanismos como la mayor parte de otros fármacos estimulantes conocidos en la producción de sus efectos activantes o energizantes similares. Sin embargo, en animales, el tratamiento con un fenilalquilamino carbamato de la Fórmula 1 a 30 mg/kg aumenta fuertemente la vigilia activa a expensas del tiempo gastado en sueño liviano, sueño profundo y sueño REM durante las primeras 3 a 4 horas después de la administración. Un efecto de rebote se ve entre 4-10 horas luego de la administración del compuesto, como un aumento en el tiempo gastado en sueño profundo que se reduce gradualmente en las horas siguientes. Más aún, el compuesto de la Fórmula 1 afecta otros parámetros de sueño y vigilia; más específicamente aumenta significativamente el número de cambios de sueño liviano y sueño REM en vigilia así como también alarga la latencia de inicio del sueño REM.

Por estas dos razones los compuestos de la Fórmula 1 son especialmente adecuados para uso como tratamiento para EDS y otros trastornos en donde es deseable aumentar la cantidad de tiempo que un sujeto pasa despierto. Sin embargo, estos compuestos se pueden utilizar en forma segura para este propósito con el fin de proporcionar el tratamiento efectivo de EDS independientemente de la etiología precisa de la alteración del sueño subyacente.

Normalmente, las dosis de un compuesto de la Fórmula I iniciarían a 10-25 mg/día y aumentan en incrementos de aproximadamente 10-25 mg/día por semana hasta que intervienen efectos colaterales o se obtiene una respuesta adecuada, con una dosis máxima en el rango de 500 mg/día a 2000 mg/día.

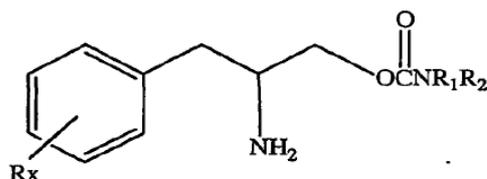
Un compuesto de la Fórmula I consiste del enantiómero (D) de la estructura mostrada adelante en donde Rx=R1=R2=hidrógeno, en la estructura mostrada adelante el grupo amina se dirige desde el plano del papel,



Este compuesto es el enantiómero (R), si se nombra por la estructura y es por lo tanto (R)-(beta-amino-bencenopropil) carbamato. Este compuesto es el enantiómero dextrorrotatorio y por lo tanto también se puede denominar O-carbamoil-(D)-fenilalaninol y se denomina aquí como el "compuesto de prueba". Los dos nombres químicos se pueden utilizar intercambiabilmente en esta especificación.

Este compuesto se ha probado en numerosos modelos de animal y en humanos y ha demostrado efectos que incluyen aumentar fuertemente la vigilia activa a expensas del tiempo gastado en sueño liviano, sueño profundo y sueño REM durante las primeras 3 a 4 horas después de la administración. Adicionalmente, este compuesto aumenta significativamente el número de cambios de sueño liviano y sueño REM en vigilia así como también alargado de la latencia del inicio de sueño REM. El compuesto también muestra efectos energizantes o estimulantes en la Actividad Locomotor Espontánea en modelo de Ratones y Ratas.

Sin embargo en algunas realizaciones, los compuestos son para uso de un método para evitar o reducir la severidad de EDS. El método comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto seleccionado del grupo que consiste de fenilalquilamino carbamatos de la siguiente Fórmula I:



Fórmula I

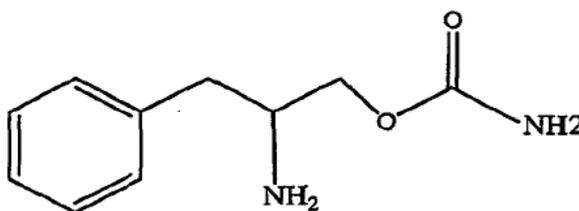
o un enantiómero, diastereómero, racemato o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dónde;

Rx es un miembro seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno seleccionado de F, Cl, Br y I, alcoxi que contiene 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidroxilo, trifluorometilo, y tioalcoxi que contiene 1 a 3 átomos de carbono;

x es un entero de 1 a 3, con la condición que R puede ser igual o diferente cuando x es 2 o 3;

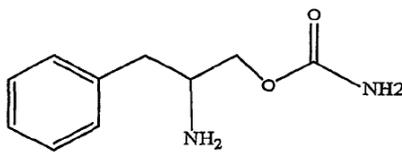
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> puede ser igual o diferente uno del otro y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arilo, arilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se puede unir para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros sustituido con un elemento seleccionado del grupo que consiste de grupos hidrógeno, alquilo, y arilo, en donde el compuesto cíclico puede comprender 0 a 2 átomos de nitrógeno y 0 a 1 átomo de oxígeno, en donde los átomos de nitrógeno no se conectan directamente uno con el otro o con el átomo de oxígeno y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también incluye un compuesto seleccionado del grupo que consiste de la Fórmula I en donde Rx, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan preferiblemente de hidrógeno, este es de la Fórmula la adelante, para uso en un método para tratar EDS en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento;



Fórmula Ia

La presente invención también incluye el enantiómero D seleccionado del grupo que consiste de la Fórmula I o un mezcla enantiomérica en donde predomina el enantiómero D seleccionado del grupo que consiste de la Fórmula Ia en donde Rx, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan preferiblemente de hidrógeno, este es O-carbamoil-(D)-fenilalanino, para uso en un método para tratar EDS en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento. La Fórmula Ib adelante; (observe en la Fórmula Ib, es decir el enantiómero D, como se muestra, el grupo amina en el carbono quiral se orienta en el plano del papel)



Fórmula Ib

Para mezclas enantioméricas en donde predomina un enantiómero seleccionado del grupo que consiste de Fórmula I, preferiblemente, un enantiómero seleccionado del grupo que consiste de Fórmula I predomina al grado de aproximadamente 90 % o más. Más preferiblemente, un enantiómero seleccionado del grupo que consiste de Fórmula I predomina al grado de aproximadamente 98 % o más.

Los compuestos de la Fórmula I se pueden sintetizar mediante métodos conocidos por un experto. Las sales y ésteres de los compuestos de la Fórmula (I) se pueden producir al tratar el compuesto con un mineral o ácido orgánico adecuado (HX) en solvente adecuado o mediante otros medios bien conocidos por aquellos expertos en la técnica.

Los detalles de los esquemas de reacciones anteriores para sintetizar los compuestos de la Fórmula (I) así como también los ejemplos representativos en la preparación de compuestos específicos se han descrito en la Patente Estadounidense No. 5705640, la Patente Estadounidense No. 5756817, la Patente Estadounidense No. 5955499, la Patente Estadounidense No. 6140532.

De la Fórmula I es evidente que algunos de los compuestos de la invención tienen por lo menos uno y posiblemente más átomos de carbono asimétricos. Se pretende que la presente invención incluya dentro de su alcance las formas isoméricas estereoquímicamente puras de los compuestos así como también sus racematos. Se pueden obtener formas isoméricas estereoquímicamente puras mediante la aplicación de los principios conocidos en la técnica. Los diastereoisómeros se pueden separar mediante métodos de separación física tal como técnicas cromatográficas y de cristalización fraccional, y los enantiómeros se pueden separar uno del otro mediante la cristalización selectiva de las sales diastereoméricas con ácidos ópticamente activos o bases o mediante cromatografía quiral. Los estereoisómeros puros también se pueden preparar sintéticamente de materiales de partida estereoquímicamente puros apropiados, o al utilizar reacciones estereoselectivas.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas relacionadas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tal como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores se pueden retirar en etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.

Otras realizaciones de la invención incluyen el uso, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de EDS, de uno de los compuestos o enantiómeros o mezclas enantioméricas descritas anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

#### Definiciones

Como se utiliza aquí el término "Somnolencia Diurna Excesiva" (EDS) se debe utilizar intercambiamente con el término "somnolencia patológica" y debe significar una afección en la que un individuo se siente muy somnoliento durante el día y tiene una dificultad para resistir el impulso a dormir, si o no el individuo ha conseguido dormir lo suficiente durante la noche. La somnolencia excesiva se define como somnolencia que ocurre en una situación cuando un individuo se esperaría esté consciente y alerta. Clínicamente se pueden cuantificar los síntomas de EDS y medir en una variedad de formas, que incluyen pero no se limitan a; la Prueba Múltiple de Latencia de Sueño (MSLT) (Véase Carskadon MA and Dement WC, Sleep 1982;5 Suppl 2:S67-72), el Mantenimiento de la Prueba de Vigilia (MWT) (Véase, Mitler MM, et al. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1982;53(6):658-61) o la Escala de Somnolencia de Stanford (SSS) (Véase, Hoddes E et al., Psychophysiology, 1973;10(4):431-6) (Véase también, Arand D et al. Sleep, 2005; 28(1):123-144). Las causas de EDS son múltiples y el uso del término EDS aquí no pretende implicar cualquier causa o etiología particular. La gente con EDS frecuentemente dormitan, toman siesta, o se quedan dormidos en situaciones en donde necesitan o esperan estar completamente conscientes y alerta. El diagnóstico se puede hacer cuando los síntomas de EDS interfieren significativamente con la capacidad de una persona de concentrarse y realizar tareas diarias y rutinas tal como trabajo, responsabilidades familiares, conducir un vehículo u operar otra maquinaria peligrosa o calidad de vida general.

- Como se utiliza aquí, el término "trastorno mental" y "enfermedad mental" se refiere a aquel proporcionado en el Manual Diagnóstico y Estadístico (DSM IV), Asociación Fisiológica Americana (APA). Estos trastornos mentales incluyen, trastornos afectivos, depresión mayor y trastornos depresivos relacionados. Ejemplos de trastornos afectivos incluyen trastornos de humor, trastorno maniaco, trastorno depresivo mayor y trastorno afectivo bipolar.
- 5 Los trastornos de humor comprenden, pero no se limitan a, trastornos depresivos que incluyen depresión mayor con o sin rasgos sicóticos, trastorno distímico, trastornos Bipolares (I y II) y trastornos ciclotímicos.
- Como se utiliza aquí el término "sujeto", se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, y más preferiblemente un humano, quien ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.
- El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se utiliza aquí, significa que la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano que esté siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro especialista, que incluye el alivio de uno o más de los signos o síntomas de la enfermedad o el trastorno que se va a tratar.
- 10 El término "cantidad profilácticamente efectiva" pretende significar qué cantidad de un fármaco farmacéutico evitará o reducirá el riesgo de ocurrencia del evento biológico o médico que se pretende se evita, en un tejido, un sistema, animal o humano, por un investigador, veterinario, médico u otro especialista.
- 15 El término "sales o ésteres farmacéuticamente aceptables" debe significar sales o ésteres no tóxicos de los compuestos empleados en esta invención que se preparan de manera general al hacer reaccionar el ácido libre con una base orgánica o inorgánica adecuada o la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Ejemplos de dichas sales incluyen, pero no se limitan a, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaptoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamaoto, palmitato, pantotenato, fosfato/ difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro, valerato.
- 20 Los términos "sujeto" o "paciente" se utilizan intercambiablemente y como se utiliza aquí significa cualquier mamífero, que incluye humano que incluye un paciente o sujeto humano, al que se le puede administrar las composiciones de la invención. El término mamíferos incluyen pacientes humanos y primates diferentes a los humanos, así como también animales experimentales tal como conejos, ratas, y ratones, y otros animales.
- 25 El término "un paciente en necesidad de tratamiento" como se utiliza aquí se referirá a cualquier sujeto o paciente que actualmente tiene o puede desarrollar cualquiera de los síndromes o trastornos anteriores, que incluye cualquier afección o trastorno en el que el sujeto gasta una cantidad excesiva de tiempo en un estado de sueño o incapaz de mantener un grado satisfactorio de vigilia durante un periodo del día cuando se requiere o se desea vigilia, o cualquier otro trastorno en el que la afección o pronóstico clínico actual del paciente se puede beneficiar de la administración de o más compuestos de la Fórmula (I) solo o en combinación con otra intervención terapéutica que incluye pero no se limita a otra medicación.
- 30 El término "tratar" o "tratamiento" como se utiliza aquí, se refiere a cualquier indicio de éxito en la prevención o alivio de una lesión, patología o afección, que incluye cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como supresión; remisión; disminución de los síntomas o hacer la lesión, patología, o afección más tolerable para el paciente; disminución en el índice de degeneración o decline o empeoramiento de la enfermedad; elaboración del punto final de empeoramiento de menos debilidad; o mejora de un bienestar físico o mental del sujeto. El tratamiento o alivio de los síntomas se puede basar en parámetros objetivos o subjetivos; que incluye los resultados de un examen físico, estudio del sueño, examen neurológico, y/o evaluaciones psiquiátricas. De acuerdo con lo anterior, el término "tratar" o "tratamiento" incluye la administración de los compuestos o agentes de la presente invención para proporcionar mayor estado de alerta o reducir la necesidad de o deseo de dormir. En algunos casos, el tratamiento con los compuestos de la presente invención se hará en combinación con otros compuestos para proporcionar mayor estado de alerta o reducir la necesidad de o deseo de dormir o para evitar, inhibir, o disminuir la evolución de EDS.
- 35 El término "efecto terapéutico" como se utiliza aquí, se refiere a la provisión efectiva de la acción descrita anteriormente.
- 40 El término "un cantidad terapéuticamente efectiva" como se utiliza aquí significa una cantidad suficiente de uno o más de los compuestos de la invención para producir un efecto terapéutico, como se definió anteriormente, en un sujeto o paciente en necesidad de dicho tratamiento de neuroprotección.
- 45 Como se utiliza aquí el término "administración concomitante" o "administración de combinación" de un compuesto, agente terapéutico o fármaco conocido con un compuesto de la presente invención significa la administración de una

medicación o fármaco conocido y, adicionalmente, uno o más compuestos de la invención en dicho tiempo que el fármaco conocido y el compuesto tendrán un efecto terapéutico. En algunos casos este efecto terapéutico será sinérgico. Dicha administración concomitante puede implicar la administración actual (es decir al mismo tiempo), antes, o posterior al fármaco conocido con respecto a la administración de un compuesto de la presente invención.

5 Una persona medianamente versada en la técnica, no tendría dificultad en determinar el tiempo apropiado, la secuencia y dosificaciones de administración para fármacos particulares y los compuestos de la presente invención.

Adicionalmente, en algunas realizaciones, los compuestos de esta invención se utilizarán, solos o en combinación uno con el otro o en combinación con una o más de otras medicaciones terapéuticas como se describió anteriormente, o sus sales o ésteres, para fabricar un medicamento para el propósito de proporcionar el tratamiento

10 para EDS o condiciones relacionadas con un paciente o sujeto en necesidad del mismo.

Como se utiliza aquí el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere hidrocarburos alifáticos sustituidos o no sustituidos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Específicamente se incluyen dentro de la definición de "alquilo" aquellos hidrocarburos alifáticos que se sustituyen opcionalmente. En una realización preferida de la presente invención, el

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> se sustituye o no se sustituye con fenilo.

15 Como se utiliza aquí el término "compuesto de prueba" (tc) o "COMPUESTO DE PRUEBA" (TC) significa la sal de clorhidrato de (R)-(beta-amino-bencenopropil) carbamato que también se puede denominar O-carbamoil-(D)-fenilalaninol. Este compuesto es el enantiómero (R), mostrado como Fórmula Ib, estructuralmente y es también el enantiómero dextro-rotatorio. El compuesto de prueba también se denomina R228060 en la leyenda de las Tablas 1-4.

20 El término "fenilo", como se utiliza aquí, cuando se utiliza solo o como parte de otro grupo, se define como un grupo de anillo de hidrocarburo aromático sustituido o no sustituido que tiene 6 átomos de carbono. Específicamente se incluyen dentro de la definición de "fenilo" aquellos grupos fenilo que se sustituyen opcionalmente. Por ejemplo, en una realización preferida de la presente invención, el grupo "fenilo" se sustituye o no se sustituye con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, nitro, o ciano.

25 En la técnica se conocen métodos para determinar las dosis terapéuticamente y profilácticamente efectivas para la composición farmacéutica actual. Por ejemplo, para uso como un tratamiento para EDS, los compuestos de esta invención se puede emplear en dosis diarias en el rango de aproximadamente 0.1 mg a 1000 mg usualmente en un régimen de 1 a 3 veces por día, para un humano adulto promedio. La cantidad efectiva, sin embargo, puede variar dependiendo del compuesto particular utilizado, el modo de administración, la resistencia de la preparación, el modo

30 de administración, y el avance de la condición de la enfermedad. Adicionalmente, los factores asociados con el paciente particular que se va a tratar, que incluye edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, resultará en la necesidad de ajustar las dosificaciones.

El compuesto se puede administrar a un sujeto mediante cualquier ruta convencional de administración, que incluye, pero no se limita a, intravenosa, oral, subcutánea, intramuscular, intradérmica y parenteral. Dependiendo de la ruta

35 de administración, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden constituir en cualquier forma. Por ejemplo, las formas adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tal como píldoras, cápsulas de gel, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (cada una incluye formulaciones de liberación inmediata, liberación en el tiempo y liberación sostenida), gránulos, y polvos. Las formas adecuadas de administración oral también incluyen formas líquidas, tal como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones, y suspensiones. Adicionalmente, las formas útiles para

40 administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la Fórmula (I) o sal de los mismos como el ingrediente activo se mezcla íntimamente con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales. Los portadores son necesarios y los excipientes farmacéuticos inertes, que incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, endulcorantes, conservantes, tintes, y recubrimientos. Al preparar las composiciones en forma de

45 dosificación oral, se pueden emplear cualquiera de los portadores farmacéuticos usuales. Por ejemplo, para preparaciones orales líquidas, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes,

50 agentes desintegrantes y similares.

Para uso parenteral, el portador comprenderá usualmente solución salina o agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos tal como ayudar en la solubilidad o para conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares.

Debido a su facilidad en la administración, comprimidos y cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente los portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden ser recubrimientos en azúcar o recubrimientos entéricos mediante técnicas estándar. Los supositorios se pueden preparar, en cuyo caso de manteca de cacao como el portador. Los comprimidos o píldoras se pueden recubrir o de otra forma componer para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y un componente de dosificación externa, el último está en la forma de una envoltura sobre el anterior. Los dos componentes se pueden separar mediante una capa entérica, que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto en el duodeno o se retrase en la liberación. Se puede utilizar una variedad de material para dichas capas o recubrimientos entéricos, dichos materiales que incluyen un número de ácidos poliméricos con dichos materiales como shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Los fármacos activos también se pueden suministrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. El fármaco activo también se puede acoplar con polímeros solubles como portadores de fármaco dirigibles. Dichos polímeros incluyen povidona, copolímero piran, polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol, polihidroxi- etil-aspartamida-fenol, o polietilenoóxido-polilisina sustituido con residuos palmitoilo. Adicionalmente, el fármaco activo se puede acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles en lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, caprolactona poliepsilon, ácido polihidroxi butírico, poliortoesteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros entrecruzados o de bloque anfipático de hidrogeles.

Preferiblemente estas composiciones son formas de dosificación unitaria tal como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosol medido o rociadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos de auto-inyector o supositorios, para administración oral parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración mediante inhalación o insuflación.

Alternativamente, la composición se puede presentar en una forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, un sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, se puede adaptar para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular.

Las composiciones farmacéuticas aquí contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharada, supositorio y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para suministrar dosis efectivas como se describió anteriormente. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas aquí pueden contener, por unidad de dosificación unitaria, de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo. Preferiblemente, el rango es de aproximadamente 25 a aproximadamente 200 mg del ingrediente activo.

En algunas realizaciones de la presente invención los compuestos de carbamato adecuados para uso en la práctica de esta invención se administrarán solos o concomitantemente con por lo menos uno o más de otros compuestos o agentes terapéuticos, por ejemplo, con otros agentes que tienen a aumentar la excitación o el estado de alerta. En estas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para uso en métodos para tratar o evitar EDS en un paciente. El método incluye la etapa de; administrar a un paciente en necesidad de tratamiento, una cantidad efectiva de uno de los compuestos de carbamato descritos aquí en combinación con una cantidad efectiva de uno o más de otros compuestos o agente terapéuticos que tienen la capacidad de proporcionar efectos combinados ventajosos tal como la capacidad de aumentar los efectos activantes de los compuestos de la invención.

Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención se pueden seleccionar por una persona medianamente versada en la técnica para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que se pueden sintetizar fácilmente mediante técnicas conocidas en el arte así como también los métodos proporcionados aquí.

La presente invención incluye enantiómeros aislados de la Fórmula I, para uso en un método para tratar EDS en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento. En una realización preferida, una composición farmacéutica que comprende el enantiómero S aislado de la Fórmula I se utiliza para proporcionar tratamiento a n sujeto. En otra realización preferida, una composición farmacéutica que comprende el enantiómero R de la Fórmula I se utiliza para proporcionar tratamiento a un sujeto.

La presente invención también incluye mezclas de enantiómeros de la Fórmula I, para uso en un método para tratar EDS en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento. En un aspecto de la presente invención, predominará un enantiómero. Un enantiómero que predomina en la mezcla es uno que está presente en la mezcla en una cantidad de más que cualquiera de los otros enantiómeros presentes en la mezcla, por ejemplo, en una cantidad de más de 50 %. En un aspecto, predominará un enantiómero al grado de 90 % o al grado de 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 % o 98 % o más. En una realización preferida, el enantiómero que predomina en una composición que comprende un compuesto de la Fórmula I es el enantiómero S de la Fórmula I.

La presente invención proporciona enantiómeros y mezcla enantiomérica de los compuestos representados por la Fórmula I, para uso en un método para tratar EDS en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento. Un enantiómero carbamato de la Fórmula I contiene un carbono quiral asimétrico en la posición bencílica, que es el segundo carbono alifático adyacente al anillo fenilo.

- 5 Un enantiómero que se aísla es uno que es sustancialmente libre del enantiómero correspondiente. Sin embargo, un enantiómero aislado se refiere a un compuesto que se separa por medio de técnicas de separación o se prepara libre del enantiómero correspondiente.

10 El término "sustancialmente libre," como se utiliza aquí, significa que el compuesto se hace de una proporción más significativa de un enantiómero. En las realizaciones preferidas, el compuesto incluye por lo menos 90 % en peso de un enantiómero preferido. En otras realizaciones de la invención, el compuesto incluye por lo menos 99 % en peso de un enantiómero preferido. Los enantiómeros preferidos se pueden aislar de mezclas racémicas mediante cualquier método conocido por aquellos expertos en la técnica, que incluyen cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales, o los enantiómeros preferidos se pueden preparar por los métodos descritos aquí.

- 15 Compuestos de carbamato como farmacéuticos:

La presente invención proporciona las mezclas racémicas, mezcla enantiomérica y enantiómeros aislados de la Fórmula I como farmacéuticas. Los compuestos de carbamato se formulan como farmacéuticas para proporcionar tratamiento para EDS y afecciones relacionadas en un sujeto.

20 En general, los compuestos de carbamato de la presente invención se pueden administrar como composiciones farmacéuticas mediante cualquier método conocido en la técnica para administrar fármacos terapéuticos que incluyen oral, bucal, tópica, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal, o mediante supositorio), o parenteral (por ejemplo, inyección intramuscular, subcutánea, o intravenosa.) La administración de los compuestos directamente al sistema nervioso central puede incluir, por ejemplo, administración a rutas intracerebrales, intraventriculares, intracerebealventriculares, intratecales, intracisternales, intraespinales o peri-espinales mediante el suministro por medio de agujas intracraniales o intravertebrales o catéteres con o sin dispositivos de bomba.

25 Las composiciones pueden tener la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, aerosoles, o cualesquier otras composiciones apropiadas; y comprenden por lo menos un compuesto de esta invención en combinación con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes adecuados son bien conocidos por las personas medianamente versadas en la técnica, y estos, y los métodos de las composiciones de formulación, se pueden encontrar en dichas referencias estándar como Alfonso AR: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton PA, 1985. Los portadores líquidos adecuados, especialmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina acuosa, solución acuosa de dextrosa, y glicoles.

35 Los compuestos de carbamato se pueden proporcionar como suspensiones acuosas. Las suspensiones acuosas de la invención pueden contener un compuesto carbamato en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes pueden incluir, por ejemplo, un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, povidona, goma tragacanto y goma acacia, y agentes dispersantes o humectantes tal como una fosfatida que ocurre en forma natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, oxícetanol heptadecaetileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol (por ejemplo, mono-oleato de polioxietileno sorbitol), o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, mono-oleato de polioxietileno sorbitan).

45 La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tal como etil o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más edulcorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tal como sacarosa, aspartame o sacarina. Las formulaciones se pueden ajustar para osmolaridad.

50 Las suspensiones de aceite para uso en la presente invención se pueden formular al suspender un compuesto carbamato en un aceite vegetal, tal como aceite de araquis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida; o una mezcla de estos. Las suspensiones de aceite pueden contener un agente espesante, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden agregar agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral agradable, tal como glicerol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico. Como un ejemplo de un vehículo de aceite inyectable, véase Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93-102, 1997. Las formulaciones farmacéuticas de

la invención también pueden estar en la forma de emulsiones aceite en agua. La fase de aceite puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral, descrito anteriormente, o una mezcla de estos.

Los agentes emulsificantes adecuados incluyen gomas que se presentan en forma natural, tal como goma acacia y goma tragacanto, fosfatidas que ocurren en forma natural, tal como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tal como mono-oleato de sorbitan, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como mono-oleato polioxietileno sorbitan. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y agentes aromatizantes, como en la formación de jarabes y elixires. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, o un agente edulcorante.

El compuesto de elección, solo o en combinación con otros componentes adecuados se puede hacer en formulaciones de aerosol (es decir, se pueden "nebulizar") para ser administradas por medio de inhalación. Las formulaciones en aerosol se pueden poner en propulsores aceptables presurizados, tal como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno, y similares.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración parenteral, tal como, por ejemplo, mediante rutas intraarticulares (en las articulaciones), intravenosas, intramusculares, intradérmicas, intraperitoneales, y subcutáneas, pueden incluir soluciones de inyección estériles isotónicas, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacterioestatos, y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido, y las suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes, y conservantes. Entre los vehículos aceptables y solventes que se pueden emplear son agua y solución de Ringer, un cloruro de sodio isotónico. Adicionalmente, los aceites fijos estériles se pueden emplear convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo blando que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, los ácidos grasos tal como ácido oleico se puede utilizar de otra forma en la preparación de inyectables. Estas soluciones son estériles y generalmente libres de materia indeseable.

Cuando los compuestos son suficientemente solubles se pueden disolver directamente en solución salina normal con o sin el uso de solventes orgánicos adecuados, tal como propilenglicol o polietilenglicol. Las dispersiones de los compuestos finamente divididos se pueden hacer en almidón acuoso o solución de carboximetil celulosa de sodio, o en aceite adecuado, tal como aceite de araquis. Estas formulaciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales bien conocidas. Las formulaciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según se requiere para aproximarlas condiciones fisiológicas tal como agentes de ajuste de pH y de regulación, agentes que ajustan la toxicidad, por ejemplo, acetato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, lactato de sodio y similares.

La concentración de un compuesto carbamato en estas formulaciones puede variar ampliamente, y se seleccionará principalmente con base en volúmenes fluidos, viscosidades, peso corporal, y similares, de acuerdo con el modo particular de administración seleccionado y las necesidades del paciente. Para administración IV, la formulación puede ser una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión oleaginoso o acuosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizados aquellos agentes humectantes o dispersantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en diluyentes o solventes parenteralmente aceptables no tóxicos, tal como una solución de 1,3-butanediol. Las formulaciones "commend" pueden estar presentes en contenedores sellados de dosis unitaria o de múltiples dosis, tal como ampollas y ampolletas. Las soluciones y suspensiones de inyección se pueden preparar de polvos estériles, gránulos, y comprimidos del tipo descrito previamente.

Un compuesto carbamato adecuado para uso en la práctica de esta invención puede ser y se administra preferiblemente oralmente. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición puede variar ampliamente dependiendo del tipo de composición, tamaño de una dosificación unitaria, tipo de excipientes, y otros factores bien conocidos por aquellas personas medianamente versadas en la técnica. En general, la composición final puede comprender, por ejemplo, de 0.000001 por ciento en peso (% p) a 50 % p del compuesto carbamato, preferiblemente 0.00001 % p a 25 % w, con el resto que es excipiente o excipientes.

Las formulaciones farmacéuticas para administración oral se pueden formular utilizando portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica en dosificaciones adecuadas para administración oral. Dichos portadores permiten que las formulaciones farmacéuticas que se formulan en formas de dosificación unitaria como comprimidos, píldoras, polvo, grajeas, cápsulas, líquidos, pastillas, geles, jarabes, pastas, suspensiones, etc. adecuadas para ingesta por el paciente.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden consistir de (a) soluciones líquidas, tal como una cantidad efectiva de la formulación farmacéutica suspendida en diluyentes, tal como agua, solución salina o PEG 400; (b) cápsulas, sobres o comprimidos, cada uno contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como líquidos, sólidos, gránulos o gelatina; (c) suspensiones en un líquido apropiado; y (d) emulsiones adecuadas.

Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener a través de una combinación de los compuestos de la presente invención con un excipiente sólido, moler opcionalmente una mezcla resultante, y procesar la mezcla de gránulos, después de agregar compuestos adicionales adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grajeas. Los excipientes sólidos adecuados con carbohidratos o rellenos de proteína e incluyen, pero no se limitan a azúcares, que incluye lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; almidón de maíz, trigo, arroz, papa, u otras plantas; celulosa tal como metil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroxipropilmetil- celulosa o carboximetilcelulosa de sodio; y gomas que incluyen arábica y tragacanto; así como también proteínas tal como gelatina y colágeno.

Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes o solubilizantes, tal como la povidona entrecruzada, agar, ácido alginico, o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Las formas de comprimido pueden incluir uno o más de lactosea, sacarosa, manitol, sorbitol, fosfatos de calcio, almidón de maíz, almidón de papa, celulosa microcristalina, gelatina, dióxido de sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, y otros excipientes, edulcorantes, rellenos, aglutinantes, diluyentes, agentes regulantes, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes, tintes, agentes desintegrantes, y portadores farmacéuticamente compatibles. Las formas de pastilla pueden comprender el ingrediente activo en un sabor, por ejemplo, sacarosa, así como también pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y emulsiones acacia, geles, y similares que contienen, además del ingrediente activo, los portadores conocidos en la técnica.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en la forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas formulaciones se pueden preparar al mezclar el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a las temperaturas rectales y se fusionará por lo tanto en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar mediante rutas intranasales, intraoculares, intravaginales, e intrarectales que incluyen supositorios, formulaciones de insuflación, polvos y aerosol (por ejemplo de inhalantes esteroides, véase Rohatagi, J. Clin. Pharmacol. 35:1187-1193, 1995; Tjwa, Ann. Allergy Asthma Immunol. 75: 107-111,1995).

Los compuestos de la presente invención se pueden suministrar transdérmicamente, mediante una ruta tópica, formulada como aplicadores, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, ungüentos, pastas, jaleas, pinturas, polvos, y aerosoles.

También se pueden emplear materiales encapsulantes con los compuestos de la presente invención y el término "composición" puede incluir el ingrediente activo en combinación con un material encapsulante como una formulación, con o sin otros portadores. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención también se pueden suministrar como microesferas para liberación lenta en el cuerpo. En una realización, las microesferas se pueden administrar por medio de inyección intradérmica del fármaco (por ejemplo, mifepristona) que contiene microesferas, que se liberan lentamente subcutáneamente (véase Rao, J. Biomater Sci. Polim. Ed. 7: 623-645, 1995; como formulaciones de gel biodegradables e inyectables (véase, por ejemplo, Gao, Pharm. Res. 12: 857-863, 1995); o, como microesferas para administración oral (véase, por ejemplo, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997). Las rutas transdérmica e intradérmica proporcionan el suministro constante durante semanas o meses. Los sellos también se pueden utilizar en el suministro de los compuestos de la presente invención.

En otra realización, los compuestos de la presente invención se pueden suministrar mediante el uso de liposomas que se fusionan con la membrana celular o se endocitosan, es decir, al emplear ligandos unidos a la liposoma que se une a los receptores de proteína de la membrana de superficie de la célula que resulta en endocitosis. El fármaco activo también se puede administrar en la forma de sistemas de suministro de liposoma, tal como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilameles. Se pueden formar liposomas de una variedad de fosfolípidos, tal como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Al utilizar las liposomas, particularmente cuando la superficie de la liposoma lleva el ligando específico para las células objetivo, o de otra forma se dirigen preferiblemente a un órgano específico, uno puede enfocar el suministro del compuesto carbamato en células objetivo in vivo. (Véase, por ejemplo, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989).

Las formulaciones farmacéuticas de la invención se pueden proporcionar como una sal y se pueden formar con muchos ácidos, que incluyen pero no se limitan a clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en solvente acuosos u otros solventes protónicos que son las formas de base libre correspondientes. En otros casos, la preparación preferida puede ser un polvo liofilizado que puede contener, por ejemplo, cualquiera o todos los siguientes: 1 mM-50 mM histidina, 0.1 %- 2 % de sacarosa, 2 %-7 % de manitol, a un rango de pH de 4.5 a 5.5, que se combina con el regulador antes de uso.

Las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se refieren a sales y ésteres que son farmacéuticamente aceptables y tienen las propiedades farmacológicas deseadas. Dichas sales incluyen sales que se pueden formar

cuando los protones presentes en los compuestos son capaces de reaccionar con bases orgánicas o inorgánicas. Las sales inorgánicas adecuadas incluyen aquellas formadas con los metales alcalinos, por ejemplo sodio y potasio, magnesio, calcio, y aluminio. Las sales orgánicas adecuadas incluyen aquellas formadas con bases orgánicas tal como las bases amina, por ejemplo etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N metilglucamina, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables también pueden incluir las sales de adición ácida formadas a partir de la reacción de unidades estructurales amina en el compuesto progenitor con ácidos inorgánicos (por ejemplo ácidos clorhídricos y bromhídricos) y ácidos orgánicos (por ejemplo ácidos acético, ácido cítrico, ácido maleico, y los ácidos alcano- y areno-sulfónicos tal como ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico). Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen ésteres formados de grupos carboxi, sulfoniloxi, y fosfonoxi presentes en los compuestos. Cuando se presentan dos grupos ácidos presentes, una sal o éster farmacéuticamente aceptable o puede ser sal o éster de monoácido o una di-sal o éster; y de forma similar cuando se presentan más de dos grupos ácidos presentes, se pueden salificar o esterificar algunos o todos dichos grupos.

Los compuestos mencionados en esta invención pueden estar presentes en forma no salificada o no esterificada, o en forma salificada y/o esterificada, y el nombre de dichos compuestos pretende incluir el compuesto original (no salificado y no esterificado) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye formas de sal y éster farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I). Más de una forma de cristal un enantiómero de la Fórmula I puede existir y como tal se incluyen en la presente invención.

Una composición farmacéutica de la invención puede contener opcionalmente adicionalmente, además de un compuesto de carbamato, por lo menos otro agente terapéutico útil en el tratamiento de EDS. Por ejemplo los compuestos de carbamato de la Fórmula I se pueden combinar físicamente con otros compuestos activantes o estimulantes en combinaciones de dosis fija para simplificar su administración.

Los métodos para formulación de composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones tal como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Second Edition. Revised and Expanded. Volúmenes 1-3, editados por Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications. Volúmenes 1-2, editados por Avis et al; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems. Volumes 1-2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc.

Las composiciones farmacéuticas se formulan de manera general como estériles, sustancialmente isotónicas y en cumplimiento completo con todas las regulaciones de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) de la Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos.

### Regímenes de Dosificación

La cantidad del compuesto carbamato necesaria para proporcionar tratamiento para EDS y afecciones relacionadas se define como una dosis terapéuticamente o farmacéuticamente efectiva. El esquema de dosificación y las cantidades efectivas para su uso, es decir, el régimen de dosis o dosificación dependerá de una variedad de factores que incluyen la etapa de la enfermedad, el estado físico del paciente, edad y similares. Al calcular el régimen de dosificación para un paciente, también se tiene en cuenta el modo de administración.

Una persona medianamente versada en la técnica será capaz sin experimentación excesiva, teniendo en cuenta la experticia y esta descripción, para determinar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto sustituido por carbamato particular para la práctica de esta invención (véase, por ejemplo, Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (Vols. 1-3, 1992); Lloyd, 1999, The art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding; y Pickar, 1999, Dosage Calculations). Una dosis terapéuticamente efectiva también es una en la que cualesquier efectos colaterales tóxicos o perjudiciales del agente activo se ve compensado en términos clínicos mediante efectos terapéuticamente beneficiosos. Se observa adicionalmente que para cada sujeto particular, se deben evaluar los regímenes de dosificación específicos se deben evaluar y ajustar durante el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona para administrar o supervisar la administración de los compuestos.

Para los propósitos de tratamiento, las composiciones o los compuestos descritos aquí se pueden administrar al sujeto en un suministro de bolo único, por medio del suministro continuo durante un periodo extendido, o en un protocolo de administración repetido (por ejemplo, mediante un protocolo de administración repetido por hora, diario o semanal). Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar, por ejemplo, una o más veces al día, 3 veces por semana, o semanalmente. En una realización de la presente invención, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se administran oralmente una vez o dos veces al día.

En este contexto, una dosificación terapéuticamente efectiva de los agentes biológicamente activos puede incluir dosis repetidas dentro de un régimen de tratamiento prolongado que producirá resultados clínicamente significativos para proporcionar tratamiento para EDS y afecciones relacionadas. La determinación de las dosificaciones efectivas en este contexto se basa normalmente en estudios de modelo de animal seguido por ensayos clínicos humanos y se guía al determinar las dosificaciones efectivas y protocolos de administración que reducen significativamente la

ocurrencia o severidad de los síntomas de exposición objetivo o afecciones en el sujeto. Los modelos adecuados a este respecto incluyen, por ejemplo, sujetos de modelo de murino, rata, porcino, felino, primate diferente al humano, y otro modelo de animal aceptado conocidos en la técnica. Alternativamente, se pueden determinar las dosificaciones efectivas utilizando modelos in vitro (por ejemplo, ensayos inmunológicos e histopatológicos).

- 5 Utilizando dichos modelos, solo se requieren normalmente cálculos y ajustes ordinarios para determinar una concentración apropiada y dosis para administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de los agentes biológicamente activos (por ejemplo, cantidades que son intranasalmente efectivas, transdérmicamente efectivas, intravenosamente efectivas, o intramuscularmente efectivas para provocar una respuesta deseada).

10 En una realización de ejemplo de la presente invención, se preparan formas de dosificación unitaria de los compuestos para regímenes de administración estándar. De esta forma, la composición se puede subdividir fácilmente en dosis más pequeñas en la dirección del médico. Por ejemplo, se pueden hacer dosificaciones unitarias en polvos empaquetados, ampollitas o ampollas y preferiblemente en forma de cápsula o comprimido.

15 El compuesto activo presente en estas formas de dosificación unitarias de la composición puede estar presente en una cantidad de, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg. a aproximadamente un gramo o más, para administración diaria única o múltiple, de acuerdo con la necesidad particular del paciente. Al iniciar el régimen de tratamiento con una dosis mínimamente diaria de aproximadamente un gramo, los niveles en sangre de los compuestos de carbamato se pueden utilizar para determinar si se indica una dosis mayor o más pequeña.

20 La administración efectiva de los compuestos de carbamato de esta invención se puede administrar, por ejemplo, en una dosis oral o parenteral de aproximadamente 0.01 mg/kg/dosis a aproximadamente 150 mg/kg/dosis. Preferiblemente, la administración será de aproximadamente 0.1 /mg/kg/dosis a aproximadamente 25 mg/kg/dosis, más preferiblemente de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 18 mg/kg/dosis. Por lo tanto, la cantidad terapéuticamente efectiva del ingrediente activo contenida por unidad de dosificación como se describe aquí puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 7000 mg/día para un sujeto que tiene, por ejemplo, un peso promedio de 70 kg.

25 La invención también proporciona kits para uso en proporcionar el tratamiento para EDS y afecciones relacionadas. Después una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de carbamato de esta invención, con la posible adición de uno o más de otros compuestos de beneficio terapéutico, se ha formulado en un portador adecuado, se puede poner en un contenedor apropiado y se marca para proporcionar el tratamiento para EDS y afecciones relacionadas. Adicionalmente, otro compuesto farmacéutico que comprende por lo menos otro agente terapéutico se puede reemplazar también en el contenedor y se marca para el tratamiento de la enfermedad indicada. Dicha marca puede incluir, por ejemplo, instrucciones que se relacionan con la cantidad, frecuencia y método para la administración de cada compuesto farmacéutico.

## EJEMPLO

### PROPÓSITO DEL ESTUDIO:

35 Este estudio se realizó para determinar el efecto del enantiómero (D) o (R) de un fenilalquilamino carbamato de la Fórmula I, específicamente O-carbamoil-(D)-fenilalaninol que también se puede denominar (R)-(beta-amino-bencenopropil) carbamato mostrado anteriormente como la Fórmula Ib, se denomina aquí como "COMPUESTO DE PRUEBA" en la organización de sueño y vigilia en ratas después de la administración aguda del compuesto de prueba, en comparación directa a anfetamina y cocaína.

40 Con el fin de caracterizar el perfil de actividad del COMPUESTO DE PRUEBA en organización de sueño y vigilia en ratas, animales se implantan cronológicamente con electrodos para registrar el electroencefalograma cortical, actividad eléctrica del músculo del cuello, y movimientos oculares, mientras que se registran simultáneamente los niveles del movimiento corporal completo. En segundo lugar, se comparan los efectos con aquellos obtenidos con dos fármacos psicoestimulantes de referencia, cocaína y anfetamina. Los cambios en la organización de sueño y vigilia se pueden detectar confiablemente sobre la base de dichos registros polisomnográficos. El análisis posterior del patrón de cambios se ha validado para predecir la clase de agentes sicotrópicos a los que el compuesto se asemeja mejor bajo investigación. (Véase, Ruigt, GS et al. (1993) Neuropsychobiology; 28(3):138-153).

### MATERIALES Y MÉTODOS

#### Animales

50 Los experimentos se llevan a cabo en ratas Sprague Dawley adulto macho, suministradas por Harlan (Borchen, Alemania) que pesan 240-260g al momento de la cirugía. Los animales se alojan en jaulas de Plexiglas de vista completa (25 x 33 x 18 cm) que se ajustan a estantes IVC (jaulas individualmente ventiladas) ubicadas en una

5 cámara de sonido atenuado. A las ratas se les proporciona un micro-chip para propósitos de identificación y se mantienen bajo condiciones ambientales controladas a través del estudio:  $22 \pm 2^\circ$  C temperatura ambiente, humedad relativa a 60 %, ciclo de luz-oscuridad 12:12 (luz de 12:00 hrs a 00:00 hrs; intensidad de luz  $\square$  100 lux) con concentrado de laboratorio estándar y agua potable disponible ad libitum. El comité de cuidado y uso de animales institucionales aprueba todos los procedimientos en animales.

#### Cirugía

10 Bajo anestesia de inhalación de isoflurano, las ratas se montan en un aparato estereotáxico. Se retira el área ovoide del cuero cabelludo, y se limpia el periostio del cráneo descubierto. Se perforan tres cavidades pequeñas en el hueso craneal sin perforar la dura para recibir 3 tornillos de acero inoxidable fijos (diámetro 1 mm) para registro poligráfico del electroencefalograma frontal y parietal (EEG). Se ponen estereotáxicamente dos electrodos en cada lado de la sutura sagital (AP + 2 mm, L - 2 mm; y AP - 6 mm, L 3 mm de Bregma, mientras que el tercer electrodo de (referencia) se atornilla sobre el cerebelo. La barra de incisivos es de -5 mm bajo el centro de la barra de oreja, de acuerdo con el atlas estereotáxico de Paxinos G. & Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates, Academic Press, San Diego, CA, U.S.A. (1998).

15 Para el registro del electro-oculograma (EOG) y electromiograma (EMG), los cables de acero inoxidable se ponen peri-orbitales, y se insertan en el músculo de la nuca, respectivamente. Los electrodos (cable de acero inoxidable, 7N51465T5TLT, 51/46 Teflon Bilaney, Alemania) se conectan a un pasador (Future Electronics: 0672-2-15-15-30-27-10-0) con un inserto pequeño (pasadores; Dataflex: TRP-1558-0000) se ajustan en 8 agujeros conectores. Finalmente, los electrodos se fijan con cemento dental al cráneo. Los animales se alojan individualmente y se dejan recuperar durante por lo menos una semana.

#### Prueba Farmacológica y Procedimiento de Registro de Sueño

Diez días después de cirugía, los animales se habitúan durante dos semanas al procedimiento de registro en sus jaulas. Las ratas se conectan a intervalos regulares con un cable en un pivote giratorio que permite movimientos libres mientras que se supervisan las actividades EEG, EOG y EMG.

25 Solo se utilizan ratas que cumplen con los criterios requeridos al momento de la prueba es decir el peso de animales 300-700 g, buena calidad de la señal poligráfica, un periodo de lavado de por lo menos 14 días en el caso de reutilización del sujeto, y no falla en dos sesiones de prueba sucesivas. Para cada compuesto, se realizan dos sesiones de registro EEG en 32 animales operados que se asignan aleatoriamente a 4 condiciones de tratamiento (n=8 ratas por condición).

30 La primera sesión de registro inicia a 14:00 hrs y finaliza 16 horas después de la administración de solución salina (n=32 ratas). La segunda sesión de registro se realiza para la misma duración luego de la administración de solución salina y diferentes dosis de COMPUESTO DE PRUEBA (1, 3 y 10 mg/kg), cocaína (3, 10 y 30 mg/kg i.p.), o Anfetamina (3, 10, 30 mg/kg i.p.). Todos los compuestos se disuelven en solución salina y se administran en un volumen de 10-ml/kg de peso corporal. Se administra un volumen equivalente se solución salina en condiciones de control. Las señales EEG, EOG, EMG y las actividades de movimiento corporal se supervisan durante 16 horas. Se realiza la adquisición de los datos con un índice de muestra de 200 Hz. Todas las señales se pasan por medio de un sistema de registro bipolar (Embla) desarrollado por MedCare (Iceland) en un ordenador y administrado por un paquete de software (Somnologica, MedCare, Iceland) que a su vez el ordenador en una estación de trabajo poligráfica para el registro de señal.

#### 40 Análisis de Organización de Sueño y vigilia

El sistema automatizado de análisis de sueño en ratas se aplica a 16 horas continuas luego de la inyección del compuesto. La etapa de sueño y vigilia fuera de línea se ejecuta en una forma automatizada por momentos de 2 segundos y se promedia durante periodos de 30 minutos, con base en 5 valores de dominio de frecuencia EEG ( $\delta$ : 0.4-4 Hz,  $\theta$ : 4.2-8 Hz,  $\alpha$ : 8.2-12 Hz,  $\sigma$ : 12.2-14 Hz,  $\beta$ : 14.2-30 Hz), EMG integrado, EOG y nivel de actividad corporal.

45 El análisis discriminativo utiliza reglas de clasificación para la asignación de la etapa de sueño final para cada periodo EEG específico. Se clasifican las seis etapas de sueño como indicadoras de vigilia activa (AW), vigilia pasiva (PW), sueño liviano de vigilia lenta (ISWS), sueño profundo de vigilia lenta (dSWS), etapa intermedia (IS) o sueño de movimiento rápido de ojos (REMS). En resumen, se caracterizan los diferentes estados de vigilancia como sigue: AW, actividad EEG rápida de alto voltaje, alta actividad EMG, numerosos movimientos oculares y alta actividad corporal; PW, actividad EEG en ayunas de bajo voltaje, actividad EMG alta a moderada, numerosos movimientos oculares y ausencia de la actividad corporal; ISWS, ondas corticales lentas de alto voltaje interrumpidas por ondas rápidas de bajo voltaje y actividad EMG reducida; dSWS, actividad de onda lenta de alta amplitud continúa en EEG en la ausencia de EMG, EOG y actividades corporales; IS: actividad transitoria del huso con ritmo teta, ausencia de EOG y movimientos corporales;

REMS: ondas corticales rápidas de bajo voltaje con un ritmo teta regular, presencia de movimientos oculares rápidos y ausencia de movimientos musculares y corporales.

Las clasificaciones se sincronizan en el tiempo con la señal EEG y el sistema calcula automáticamente diferentes parámetros de sueño y vigilia tal como la cantidad del tiempo gastado en cada estado, número y duración de episodios en cada estado de vigilancia, latencias para ISWS, dSWS y REMS y el número de cambios de un estado a otro. Para cada estado de sueño, la latencia se define como el tiempo entre el inicio del registro y la aparición del primer periodo de sueño que dura por lo menos 30 segundos.

#### Análisis estadístico

El tiempo gastado en el que cada estado de alerta (AW, PW, ISWS, dSWS, IS y REMS) se expresa en porcentaje del periodo de registro. Se lleva a cabo análisis estadístico de los datos obtenidos por un análisis no paramétrico de varianza por periodos de 30-min seguido por las pruebas de suma de clasificación Wilcoxon-Mann-Whitney en comparaciones con el grupo de control.

#### Efectos del COMPUESTO DE PRUEBA

La administración del COMPUESTO DE PRUEBA produce los cambios significativos en la distribución de los estados de sueño y vigilia.

Se observa una ligera modificación de la arquitectura de sueño y vigilia a través del periodo de registro de 16 horas luego de la administración de la dosis más baja del compuesto (3 mg/kg i.p.). Un aumento en el sueño liviano total (+26 %,  $p<0.05$ ) y un aumento de manejo de vigilia desde el sueño liviano así como también sueño profundo (+46 %,  $p<0.001$ ; +15 %,  $p<0.05$ ; respectivamente) se observa que indica aspectos de fragmentación de sueño siguiendo esta dosis del compuesto ( $p<0.05$ ) (véase Tabla 4).

En la dosis de 10 mg/kg i.p. el COMPUESTO DE PRUEBA produce cambios en la organización de sueño y vigilia asociada con un aumento significativo en la duración total de sueño ligero (+24%,  $p<0.05$ ) y un aumento significativo en los cambios del sueño REM hacia la vigilia activa. (+16%,  $p<0.05$ ) (Véase Tablas 2 y 4). Durante los primeros 90 minutos del periodo de registro se observa una reducción significativa en la duración del sueño profundo en favor de un aumento en el tiempo gastado en la vigilia activa, ( $p<0.05$ ).

En las dosis más altas (30 mg/kg i.p.) el compuesto de prueba produce cambios pronunciados en la distribución del ciclo de sueño y vigilia. Un aumento marcado del tiempo total gastado en la vigilia activa (+19%,  $p<0.05$ ), una reducción del tiempo total gastado en vigilia pasiva (-29%,  $p<0.05$ ), en sueño liviano (-20%,  $p<0.05$ ) así como también sueño REM (-25%,  $p<0.05$ ) durante el curso del periodo post-inyección de 16-h del registro (véase Tabla 2). Adicionalmente, cuando se compara con el tiempo de sueño total, el COMPUESTO DE PRUEBA induce un aumento en el tiempo gastado en el sueño profundo y tiempo reducido en el sueño REM ( $p<0.05$ ) (véase Tabla 4).

Se observa una mejora significativa de la vigilia activa durante las primeras 3 horas luego de la administración del COMPUESTO DE PRUEBA ( $p<0.01$ ). Concomitantemente, una gran reducción en el tiempo gastado en el sueño por ejemplo sueño ligero ( $p<0.01$ ), sueño profundo ( $p<0.01$ ) y sueño REM ( $p<0.01$ ), seguido por un efecto de rebote particularmente un aumento en el sueño profundo después de 3 horas luego de la administración del COMPUESTO DE PRUEBA. El último efecto dura aproximadamente 7 horas durante el periodo liviano del registro. Cabe notar que el inicio de la actividad del COMPUESTO DE PRUEBA es casi inmediato a saber alrededor de los 30 minutos luego de administración.

El gran aumento en el tiempo total gastado en la vigilia activa y la reducción en la vigilia pasiva, sueño ligero y sueño REM se deben a un aumento (+19 %,  $p<0.05$ ), y una reducción (-30 %,  $p<0.05$ ; -23 %,  $p<0.05$ ; -24 %,  $p<0.01$ ) en el número de periodos de estas etapas de sueño y vigilia, respectivamente. Sin embargo, no se modifican las duraciones medias de estos estados de sueño y vigilia. Como se describe (véase Tabla 4) COMPUESTO DE PRUEBA a 30 mg/kg produce un aumento en el número de cambios de sueño liviano y sueño REM hacia vigilia ( $p<0.05$ ) y así sugiere indicaciones de fragmentación del sueño. El examen de latencia del sueño revela cambios significativos luego de la administración del COMPUESTO DE PRUEBA (véase Tabla 1). COMPUESTO DE PRUEBA a 10 y 30 mg/kg produce una longitud significativa de latencias del inicio de sueño REM.

#### Efectos de la Cocaína

Se observan modificaciones principales en la arquitectura del sueño luego de la administración de cocaína con la dosis mayor probada es decir una reducción en el tiempo total gastado en sueño REM (-18 %) a saber en favor de un aumento en la duración total de la vigilia activa (+14 %) a lo largo de 16 horas de registro luego del tratamiento. Adicionalmente, no se observan efectos de cocaína en las diferentes dosis probadas en el tiempo de sueño total así como también en el número de cambios de sueño hacia vigilia.

5 La cocaína en la dosis de 10 mg/kg produce un aumento significativo en la duración de la vigilia activa durante un periodo de tres horas luego del tratamiento (0.5 h: +111 %,  $p<0.001$ ; 1 h: +500 %,  $p<0.001$ ; 1.5 hr: + 312 %,  $p<0.001$ ; 2 h: +120 %,  $p<0.001$ ; 2.5 hr: +166 %,  $p<0.001$ ; 3 hr: + 77 %,  $p<0.001$ ). Concomitantemente, el tiempo gastado en el sueño liviano así como también en el sueño profundo se reduce durante las 2 horas iniciales del tiempo de registro (0.5 h: -100 % y 90 %,  $p<0.001$ ; 1 h: -99 % y -100 %,  $p<0.001$ ; 1.5 hr: -87 % y -99 %,  $p<0.001$ ; 2 h: -25 % y -70 %,  $p<0.05$  y  $p<0.001$ ; respectivamente). Adicionalmente, la duración del sueño REM se reduce significativamente durante el periodo de las primeras 3 horas después de administración (0.5 hr, 1 hr, 1.5 hr: cada uno a -100 %,  $p<0.001$ ; 2 hr: - 87 %,  $p<0.001$ ; -2.5 hr: -47 %,  $p<0.001$ ; 3hr: -78 %,  $p<0.001$ ).

10 La cantidad aumentada de la vigilia activa luego de la administración de cocaína en la dosis de 10 mg/kg resulta de un aumento en el número de periodos (0.5 h: +111 %,  $p<0.001$ ; 1 h: + 500 %,  $p<0.001$ ; 1.5 hr: + 312 %,  $p<0.001$ ; 2 h: + 119 %,  $p<0.001$ ; 2.5 hr: + 166 %,  $p<0.05$ ; 3 hr: + 77 %,  $p<0.001$ ) mientras que no se ve afectada la duración media de este estado.

15 La reducción del tiempo gastado en sueño liviano y sueño profundo durante las primeras 2 horas del periodo de registro se debe a una reducción en el número de periodos de estos estados (0.5 h: -100 % y -100 %,  $p<0.001$ ; 1 hr: - 99 % y -100 %,  $p<0.001$ ; 1.5 h: - 87 % y -100 %,  $p<0.001$ ; 2 hr: -22 % y -38 %,  $p<0.05$ , respectivamente). De forma similar, la reducción en la duración del tiempo gastado en el sueño REM durante las primeras 3 horas derivadas de una reducción en el número de periodos de este estado (0.5 hr, 1 hr, 1.5 hr: cada una -100 %,  $p<0.001$ ; 2 hr: -87 %,  $p<0.001$ ; -2.5 hr: -47 %,  $p<0.001$ ; 3hr: -78 %,  $p<0.001$ ), respectivamente. Como se muestra en la Tabla 1, el inicio de las latencias de sueño REM son dosis dependientemente afectadas ( $p<0.05$ ).

## 20 Efectos de Anfetamina

25 Durante el periodo de registro total de 16 horas, la anfetamina a 1, 3, y 10 mg/kg produce cambios significativos en la organización de sueño y vigilia. La dosis dependiente de anfetamina aumenta el tiempo total gastado en la vigilia activa (+27 %,  $p<0.05$ ; +47 %,  $p<0.001$ ; +66 %,  $p<0.001$ ), sueño profundo (rebote) (+73 %,  $p<0.05$ ; +91 %,  $p<0.05$ ; +66 %,  $p<0.001$ ), y reduce el tiempo total gastado en sueño liviano (-35 %,  $p<0.05$ ; -49 %,  $p<0.05$ ; -51 %,  $p<0.001$ ), y sueño REM (-4 %, -22 %,  $p<0.05$ ; -41 %,  $p<0.001$ ), respectivamente (Véase Tabla 2). Más aún, cuando se compara con el vehículo, la anfetamina a 3 y 10 mg/kg reduce proporcionalmente el tiempo de sueño total ( $p<0.001$ ) y el tiempo gastado en sueño liviano, mientras que el compuesto aumenta la proporción del sueño profundo comparado con el tiempo total gastado dormido ( $p<0.05$ ) (véase Tabla 3). El gran aumento en la vigilia activa y sueño profundo luego de la administración de 1, 3, y 10 mg/kg de anfetamina resulta de un aumento en el número de periodos de vigilia activas (+27 %,  $p<0.05$ ; +47 %,  $p<0.001$ ; +66 %,  $p<0.001$ ; respectivamente) y periodos de sueño profundo (+73 %,  $p<0.001$ ; +91 %,  $p<0.001$ ; +66 %,  $p<0.001$ ). Aunque la duración media de la vigilia activa no se modifica por diferentes dosis del compuesto, la duración media de la etapa de sueño profundo se reduce luego de 3 y 10 mg/kg del compuesto (-19 %,  $p<0.05$ ; -30 %,  $p<0.05$ ).

35 La reducción en el tiempo total del sueño SWS liviano y sueño REM después de la administración de 1, 3, y 10 mg/kg de anfetamina se deben a una reducción en el número de periodos de sueño liviano (-35 %,  $p<0.05$ ; -49 %,  $p<0.001$ ; -51 %,  $p<0.001$ ; respectivamente), y periodos de sueño REM (-4 %, -22 %,  $p<0.05$ ; -41 %,  $p<0.001$ ; respectivamente). La duración media de la etapa de sueño REM se reduce (-16 %,  $p<0.05$ ; -23 %,  $p<0.05$ ; -36 %,  $p<0.05$ ; respectivamente), mientras que este parámetro no se modifica significativamente para el sueño liviano. La anfetamina mejora la vigilia activa en una forma dependiente dosis claramente durante un periodo de 3, 4, y 6 horas (1, 3, y 10 mg/kg respectivamente;  $p<0.05$ ). Concomitantemente, una reducción dependiente de dosis en sueño liviano, pesado y sueño REM como se observa durante un periodo de 3, 4, 6 horas ( $p<0.05$ , respectivamente) luego de administración.

45 La anfetamina tiene un efecto bifásico en el tiempo gastado en la etapa de sueño profundo es decir se reduce mayormente durante 3-6 horas luego de la inyección y luego aumenta como un efecto similar a rebote durante el periodo liviano del registro.

Como se indica en la Tabla 1, la anfetamina afecta significativamente los parámetros del sueño por el alargamiento de las latencias de inicio de los estados del sueño ( $p<0.001$ ).

## RESULTADOS:

50 Los cambios menores en estados de vigilancia se observan después de la administración del COMPUESTO DE PRUEBA en la dosis de 3 y 10 mg/kg. Sin embargo, el tratamiento con el COMPUESTO DE PRUEBA a 30 mg/kg aumenta fuertemente la vigilia activa a expensas del tiempo gastado en sueño liviano, sueño profundo y sueño REM durante las primeras 3 a 4 horas después de la administración. Un efecto de rebote se ve entre 4-10 horas luego de la administración del compuesto, como un aumento en el tiempo gastado en sueño profundo que se reduce gradualmente en las horas siguientes. Más aún, el COMPUESTO DE PRUEBA afecta otros parámetros de sueño y

vigilia; más específicamente aumenta significativamente el número de cambios de sueño liviano y sueño REM en vigilia así como también alargado de la latencia del inicio de sueño REM.

5 La cocaína administrada en la dosis de 1 y 3 mg/kg solo afecta ligeramente la organización de sueño y vigilia. En contraste, la cocaína a 10 mg/kg mejora significativamente la vigilia activa y reduce el sueño y vigilia lento y sueño REM durante las primeras 3 a 4 horas luego de la inyección del compuesto. Se aumentan todas las latencias de sueño. La dosis de anfetamina aumenta dependientemente la vigilia y reduce todas las etapas de sueño durante 3 a 8 horas luego de administración. Se observa un efecto rebote dependiente de dosis clara para profundidad. Adicionalmente, las latencias de todas las etapas del sueño se aumentan significativamente.

#### CONCLUSIONES

10 Los actuales hallazgos se muestran casi inmediatamente después de inyección intraperitoneal de la COMPUESTO DE PRUEBA es centralmente activo durante por lo menos 4 horas con un pico en efecto alrededor de 2 horas post administración. Solo se observan efectos menores en arquitectura de sueño y vigilia en la dosis menor probada de 3 mg/kg. Los cambios en los parámetros de sueño se observan con la mitad (10 mg/kg) y más específicamente con las dosis mayores de 30 mg/kg probado. Las modificaciones de la distribución del sueño y vigilia que son más obvios  
15 durante las primeras 3 horas del periodo de registro se caracterizan mediante un gran aumento del tiempo gastado en la vigilia activa, mientras que se reduce el tiempo gastado en vigilia pasiva, sueño liviano, sueño profundo y sueño REM. De forma interesante, el COMPUESTO DE PRUEBA produce un efecto de rebote de recuperación de sueño profundo asociado con un aumento marcado en el tiempo gastado en este estado hasta 7 horas.

20 Los efectos observados en este estudio comparativo sugieren claramente que el COMPUESTO DE PRUEBA a 30 mg/kg tiene propiedades como sicoestimulantes al inicio de la administración aunque posteriormente luego de un aumento en propensión al sueño como se muestra mediante el punto de mejora de sueño profundo hacia un efecto indirecto potencial en homeostasis del sueño.

25 El perfil del COMPUESTO DE PRUEBA general de los efectos a 30 mg/kg es remarcablemente similar al perfil observado luego de la administración de anfetamina en la dosis más baja probada de 1 mg/kg, en términos del patrón de efecto, tamaño y duración.

30 Por lo tanto, el COMPUESTO DE PRUEBA muestra, en ratas, la actividad central inmediatamente después de inyección como se expresa en cambios en la arquitectura del sueño y vigilia con un pico funcional en el efecto alrededor de 2 hrs después de administración i.p.. Los hallazgos muestran que el COMPUESTO DE PRUEBA produce un efecto bifásico es decir un aumento inicial en vigilia y la reducción en el sueño se sigue por un aumento en el sueño (profundo), más probablemente un efecto de rebote, que finaliza durante 4-10 horas. Estos hallazgos semejan de cercana los efectos en la arquitectura del sueño y vigilia observada luego de la administración de fármacos sicoestimulantes; más específicamente la anfetamina en la dosis menor probada (es decir a 1 mg/kg i.p.). Posteriormente, los resultados sugieren que el COMPUESTO DE PRUEBA probablemente tiene propiedades como estimulantes inmediatamente después de administración.

35 Tabla 1: Efectos de R228060 (3, 10, 30 mg/kg i.p.), cocaína (1, 3, 10 mg/kg i.p.) y anfetamina (1, 3, 10 mg/kg i.p.) al inicio de las latencias de diferencias de estados de sueño durante 16 horas del periodo de registro luego de la administración.

		Latencia (min)		
		ISWS	dSWS	Sueño REM
Vehículo (i.p.)		142 ± 2.1	38.2 ± 15.0	50.5 ± 8.5
R228060 (mg/kg i.p.)	3	15.6 ± 4.1	42.0 ± 9.5	66.0 ± 11.8
R228060 (mg/kg i.p.)	10	30.4 ± 7.9	127.2 ± 67.1	87.5 ± 14.5 *
R228060 (mg/kg i.p.)	30	73.6 ± 25.7	174.6 ± 12.3 *	251.8 ± 32.0 *

(continuación)

		Latencia (min)		
		ISWS	dSWS	Sueño REM
Vehículo (i.p.)		18.6 ± 5.8	27.3.5 ± 8.4	39.0 ± 5.6
Cocaína (mg/kg i.p.)	1	69.9 ± 51.2	79.3 ± 26.7	74.3 ± 12.1 *
Cocaína (mg/kg i.p.)	3	41.5 ± 9.2 *	68.6 ± 7.6 *	112.0 ± 12.2 *
Cocaína (mg/kg i.p.)	10	101.8 ± 6.9 *	138.8 ± 8.7 *	192.1 ± 18.5 *
Vehículo (i.p.)		16.1 ± 3.5	62.3 ± 11.5	93.4 ± 37.0
Anfetamina (mg/kg i.p.)	1	140.6 ± 13.4*	161.7 ± 53 *	208.6 ± 14.4 *
Anfetamina (mg/kg i.p.)	3	228.2 ± 25.0	242.0 ± 19.4 *	338.6 ± 24.3 *
Anfetamina (mg/kg i.p.)	10	284.7 ± 56.1 *	367.3 ± 5.5 *	440.8 ± 57.8 *

Los valores son medias ± e.e.m de 8 ratas. \* p <0.05: las pruebas de suma de clasificación Wilcoxon-Mann-Whitney indican la significancia estadística entre el fármaco y vehículo.

Tabla 2: Efectos de R228060 (3, 10, 30 mg/kg i.p.), cocaína (1, 3, 10 mg/kg i.p.) y anfetamina (1, 3, 10 mg/kg i.p.) en la duración de diferentes estados de sueño durante 16 horas del periodo de registro luego de administración.

		Duración (min)					
		Vigilia activa	Vigilia pasiva	Estado intermedio	Sueño nocturno	sueño profundo	Sueño REM
Vehículo (i.p.)		313.0 ± 17.2	80.5 ± 8.0	5.1 ± 1.0	295.7 ± 21.5	152.7 ± 24.3	96.4 ± 4.5
R228060 (mg/kg i.p.)	3	290.0 ± 11.2	79.5 ± 10.7	2.9 ± 0.7 *	374.7 ± 16.6 *	125.0 ± 24.6	84.0 ± 5.4
R228060 (mg/kg i.p.)	10	305.5 ± 15.1	73.4 ± 13.2	5.2 ± 0.7	366.6 ± 21.2 *	104.0 ± 19.3	102.3 ± 4.6
R228060 (mg/kg i.p.)	30	371.6 ± 7.7 *	57.3 ± 4.7 *	4.0 ± 1.0	235.8 ± 143 *	214.9 ± 15.6	72.9 ± 7.3*
Vehículo (i.p.)		304.3 ± 27.5	54.1 ± 11.5	5.9 ± 1.0	317.1 ± 26.3	181.4 ± 20.1	91.2 ± 5.1

ES 2 435 403 T3

(continuación)

			Duración (min)					
			Vigilia activa	Vigilia pasiva	Estado intermedio	Sueño nocturno	sueño profundo	Sueño REM
Cocaína i.p.)	(mg/kg)	1	331.5 ± 41.5	69.8 ± 11.0	6.7 ± 1.0	293.2 ± 26.3	162.9 ± 26.3	84.2 ± 8.1
Cocaína i.p.)	(mg/kg)	3	324.8 ± 18.3	66.7 ± 8.9	5.7 ± 0.6	303.2 ± 42.5	172.6 ± 34.3	76.7 ± 6.3
Cocaína i.p.)	(mg/kg)	10	347.3 ± 16.5	55.0 ± 10.4	6.3 ± 1.1	294.6 ± 24.4	171.9 ± 23.8	74.7 ± 7.5
Vehículo (i.p.)			301.0 ± 18.7	74.4 ± 12.0	5.7 ± 1.0	371.7 ± 20.6	108.9 ± 23.7	91.5 ± 7.8
Anfetamina i.p.)	(mg/kg)	1	382.4 ± 19.6 *	50.0 ± 19.6 *	4.0 ± 19.6 *	242.7 ± 19.6 *	188.0 ± 19.6 *	88.6 ± 19.6
Anfetamina i.p.)	(mg/kg)	3	441.8 ± 15.7 *	43.5 ± 4.4 *	4.0 ± 1.0 *	187.9 ± 23.9 *	207.6 ± 17.7 *	71.4 ± 4.1 *
Anfetamina i.p.)	(mg/kg)	10	498.7 ± 19.0 *	35.6 ± 4.7 *	4.0 ± 1.0 *	182.0 ± 26.3 *	181.2 ± 22.0 *	53.6 ± 5.0 *

Los valores son medias ± e.e.m de 8 ratas. \*p < 0.05: pruebas de suma de clasificación Wilcoxon-Mann-Whitney indican significancia estadística de los comparaciones de vehículo-fármaco

Tabla 3: Efectos de R228060 (3, 10, 30 mg/kg i.p.), cocaína (1, 3, 10 mg/kg i.p.), anfetamina (1, 3, 10 mg/kg i.p.) y el vehículo en parámetros de sueño durante 16 horas del periodo de registro luego de administración.

Tiempo de sueño total (min)						
			TST (min)	ISWS/TST (%)	dSWS/TST (%)	REMS/TST (%)
Vehículo (i.p.)			590.0 ± 15.7	53.7 ± 3.7	27.7 ± 4.2	17.6 ± 1.0
R228060 i.p.)	(mg/kg)	3	586.6 ± 20.0	64.3 ± 3.3	20.8 ± 3.8	14.4 ± 1.0
R228060 i.p.)	(mg/kg)	10	578.1 ± 22.6	63.5 ± 2.7	17.7 ± 3.1	17.8 ± 1.0
R228060 i.p.)	(mg/kg)	30	527.0 ± 7.9	44.9 ± 2.9	39.2 ± 2.9 *	13.7 ± 1.3*
Vehículo (i.p.)			595.6 ± 30.6	53.1 ± 3.3	30.3 ± 2.7	15.6 ± 1.1

ES 2 435 403 T3

(continuación)

Tiempo de sueño total (min)					
		TST (min)	ISWS/TST (%)	dSWS/TST (%)	REMS/TST (%)
Cocaína (mg/kg i.p.)	1	547.0 ± 51.5	51.8 ± 4.5	31.2 ± 4.8	15.4 ± 0.9
Cocaína (mg/kg i.p.)	3	558.2 ± 21.2	53.8 ± 6.3	31.4 ± 6.1	13.8 ± 1.1
Cocaína (mg/kg i.p.)	10	547.6 ± 18.2	53.8 ± 4.0	31.3 ± 4.2	13.8 ± 1.5
Vehículo (i.p.)		577.9 ± 24.9	64.6 ± 3.1	18.5 ± 2.7	16.0 ± 1.3
Anfetamina (mg/kg i.p.)	1	523.3 ± 25.3	45.1 ± 5.3 *	36.6 ± 5.7 *	16.9 ± 0.9
Anfetamina (mg/kg i.p.)	3	460.9 ± 12.0 *	38.3 ± 3.4 *	46.0 ± 3.0 *	14.7 ± 0.7
Anfetamina (mg/kg i.p.)	10	422.9 ± 19.5 *	43.2 ± 5.7 *	42.9 ± 5.3 *	13.0 ± 0.9

Los valores son medias ± e.e.m de 8 ratas \* p < 0.05: las pruebas de suma de clasificación Wilcoxon-Mann-Whitney indican significancia estadística de las comparaciones del vehículo-fármaco.

5

Tabla 4: Efectos de R228060 (3,10, 30 mg/kg i.p.), cocaína (1, 3, 10 mg/kg i.p.), anfetamina (1, 3, 10 mg/kg i.p.) y el vehículo en el número de cambios de diferentes estados de sueño hacia vigilia durante 16 horas del periodo de registro luego de administración.

Cambios (número)							
		Cambio de AW	ISWS a PW	Cambio de AW	dSWS a PW	Cambio de AW	REMS a PW
Vehículo (i.p.)		148.6 ± 33.1	115.1 ± 45.0	9.1 ± 6.2	39.1 ± 24.1	81.7 ± 23.1	8.1 ± 5.4
R228060 (mg/kg i.p.)	3	217.8 ± 55.5 *	78.1 ± 35.8	9.7 ± 6.6 *	6.6 ± 5.9 *	78.0 ± 21.6 *	3.7 ± 3.0
R228060 (mg/kg i.p.)	10	204.5 ± 56.4	84.4 ± 40.5	4.2 ± 3.1	12.5 ± 8.5	94.1 ± 24.0 *	8.9 ± 6.7
R228060 (mg/kg i.p.)	30	221.9 ± 58.3 *	74.2 ± 29.0 *	8.7 ± 5.3	17.6 ± 12.0	65.1 ± 21.8 *	4.1 ± 3.2 *
Vehículo (i.p.)		228.1 ± 56.3	114.5 ± 48.3	10.6 ± 6.5	45.2 ± 28.1	77.5 ± 21.9	13.2 ± 7.7

ES 2 435 403 T3

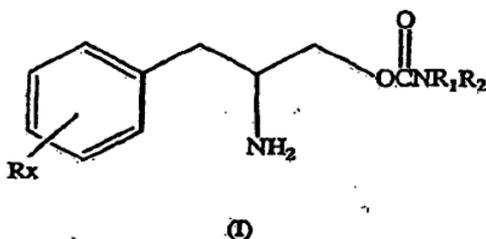
(continuación)

		Cambios (número)						
		Cambio de AW	ISWS a PW	±	Cambio de AW	dSWS a PW	Cambio de AW	REMS a PW
Cocaína i.p.)	(mg/kg 1	184.1 ± 48.1	128.6 45.2	±	10.1 ± 5.6	66.6 ± 48.2	74.5 ± 21.5	17.0 ± 8.8
Cocaína i.p.)	(mg/kg 3	218.5 ± 50.6	142.2 48.5	±	10.2 ± 6.7	64.5 ± 42.6	56.0 ± 16.4	10.7 ± 6.9
Cocaína i.p.)	(mg/kg 10	201.2 ± 53.6	132.6 48.2	±	10.4 ± 6.2	37.6 ± 23.8	52.3 ± 16.5	9.2 ± 5.8
Vehículo (i.p.)		204.0 ± 45.7	79.6 40.1	±	9.1 ± 5.5	10.2 ± 8.9	74.2 ± 20.6	6.1 ± 4.3
Anfetamina i.p.)	(mg/kg 1	198.8 ± 50.1	64.4 30.5	±	11.7 ± 7.2	37.7 ± 30.0	66.5 ± 19.1	5.8 ± 4.8
Anfetamina i.p.)	(mg/kg 3	178.7 ± 46.6	62.4 26.1	±	14.8 ± 6.8	26.6 ± 16.8	59.3 ± 17.8	33 ± 2.6
Anfetamina i.p.)	(mg/kg 10	201.7 ± 66.1	49.0 25.5	±	9.7 ± 5.9	11.6 ± 8.9	50.0 ± 16.2 *	2.2 ± 1.9 *

Los valores son medias ± e.e.m de 8 ratas \* p < 0.05: las pruebas de suma de clasificación Wilcoxon-Mann-Whitney indican significancia estadística de comparaciones de vehículo-fármaco.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde

R es un miembro seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno seleccionado de F, Cl, Br y I, alcoxi que contiene 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidroxil, trifluorometilo, y tioalcoxi que contiene 1 a 3 átomos de carbono;

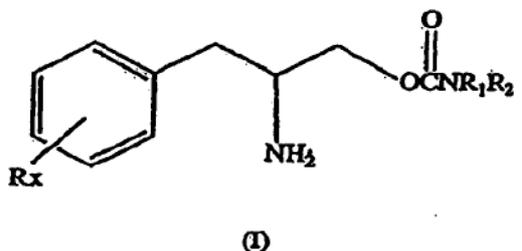
x es un entero de 1 a 3, con la condición que R puede ser igual o diferente cuando x es 2 o 3;

10 R1 y R2 puede ser igual o diferente uno del otro y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arilo, arilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; R1 y R2 se puede unir para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros sustituido con un elemento seleccionado del grupo que consiste de grupos hidrógeno, alquilo, y arilo, en donde el compuesto cíclico puede comprender 1 a 2 átomos de nitrógeno y 0 a 1 átomo de oxígeno, en donde los átomos de nitrógeno no se conectan directamente uno con el otro  
15 o con el átomo de oxígeno; para uso en un método para tratar Somnolencia Diurna Excesiva (EDS) en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento.

2. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R es hidrógeno y x=1.

3. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R, R1 y R2 todos se seleccionan de hidrógeno y x=1.

20 4. Un enantiómero de la Fórmula 1 sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero de la Fórmula I;



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde

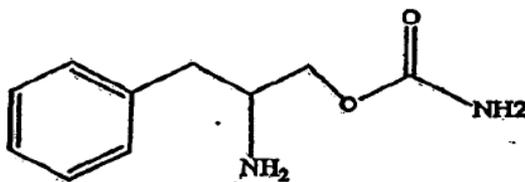
25 R es un miembro seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno seleccionado de F, Cl, Br y I, alcoxi que contiene 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidroxil, trifluorometilo, y tioalcoxi que contiene 1 a 3 átomos de carbono;

x es un entero de 1 a 3, con la condición que R puede ser igual o diferente cuando x es 2 o 3;

30 R1 y R2 puede ser igual o diferente uno del otro y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arilo, arilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; R1 y R2 se puede unir para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros sustituido con un elemento seleccionado del grupo

que consiste de grupos hidrógeno, alquilo, y arilo, en donde el compuesto cíclico puede comprender 1 a 2 átomos de nitrógeno y 0 a 1 átomo de oxígeno, en donde los átomos de nitrógeno no se conectan directamente uno con el otro o con el átomo de oxígeno, para uso en un método para tratar Somnolencia Diurna Excesiva (EDS) en un sujeto en necesidad de dicho tratamiento.

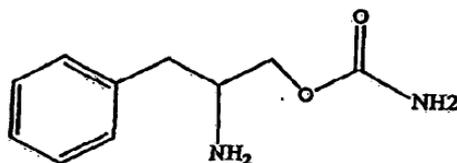
- 5 5. Enantiómero o mezcla enantiomérica para uso de acuerdo con la reivindicación 4 en donde Rx es hidrógeno.
6. Enantiómero o mezcla enantiomérica para uso de acuerdo con la reivindicación 4 en donde Rx, R1 y R2 todos se seleccionan de hidrógeno.
- 10 7. Enantiómero o mezcla enantiomérica para uso de acuerdo con la reivindicación 4 en donde predomina un enantiómero seleccionado del grupo que consiste de Fórmula I al grado de 90 % o más.
8. Enantiómero o mezcla enantiomérica para uso de acuerdo con la reivindicación 4 en donde predomina un enantiómero seleccionado del grupo que consiste de Fórmula I al grado de 98% o más.
- 15 9. Enantiómero o mezcla enantiomérica para uso de acuerdo con la reivindicación 4 en donde el enantiómero seleccionado del grupo que consiste de fórmula I es un enantiómero seleccionado del grupo que consiste de Fórmula Ia



Fórmula Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 10. Enantiómero o mezcla enantiomérica para uso de acuerdo con la reivindicación 9 en donde el enantiómero seleccionado del grupo que consiste de Fórmula Ia es el enantiómero (R) o (D).
11. Enantiómero o mezcla enantiomérica para uso de acuerdo con la reivindicación 9 en donde el enantiómero seleccionado del grupo que consiste de Fórmula Ia es el enantiómero (S) (L).
12. Enantiómero o mezcla enantiomérica para uso de acuerdo con la reivindicación 9 en donde un enantiómero seleccionado del grupo que consiste de Fórmula Ia predomina al grado de 90% o más.
- 25 13. Enantiómero o mezcla enantiomérica para uso de acuerdo con la reivindicación 4 en donde predomina un enantiómero seleccionado del grupo que consiste de Fórmula I al grado de 98 % o más.
14. Enantiómero o mezcla enantiomérica para uso de acuerdo con la reivindicación 4 en donde el enantiómero de la Fórmula I sustancialmente libre de otro enantiómero es el enantiómero (D) o (R) de la Fórmula Ib o una mezcla enantiomérica en donde predomina el enantiómero (D) o (R) de la Fórmula Ib.



30

Fórmula Ib (R)-(beta-amino-bencenopropil) carbamato (O-carbamoyl-(D)-fenilalaninol)

15. Enantiómero o mezcla enantiomérica para uso de acuerdo con la reivindicación 14 en donde el enantiómero de la Fórmula Ib (R)-(beta-amino- bencenopropil) carbamato (O-c-arbamoyl-(D)-fenilalaninol) predomina al grado de 90% o más.

16. Enantiómero o mezcla enantiomérica para uso de acuerdo con la reivindicación 14 en donde el enantiómero de la Fórmula Ib (R)-(beta-amino- benzeospropil) carbamato (O-carbamoil-(D)-fenilalaninol) predomina al grado de 98% o más.
- 5 17. Enantiómero o mezcla enantiomérica para uso de acuerdo con la reivindicación 14 en donde la causa de EDS se selecciona del grupo que consiste de; anomalías patológicas del sistema nervioso central (SNC), apoplejía, narcolepsia, hipersomnolencia del SNC idiopática; deficiencia de sueño, apnea del sueño, apnea del sueño obstructiva, sueño nocturno insuficiente, dolor crónico, dolor agudo, enfermedad de Parkinson, incontinencia urinaria, fatiga por esclerosis múltiple, Trastorno de Hiperactividad por Déficit de Atención (ADHD), trastorno de Alzheimer, Depresión Mayor, Trastorno Bipolar, isquemia cardíaca; desajustes del marcapasos circadiano del cuerpo  
10 con el ambiente, desfase de horarios, turnos, trabajo); y fármacos sedantes.
18. Enantiómero o mezcla enantiomérica para uso de acuerdo con la reivindicación 14 en donde la causa de EDS es narcolepsia.
- 15 19. Enantiómero o mezcla enantiomérica para uso de acuerdo con la reivindicación 14 en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (R)-(beta-amino-bencenopropil) carbamato u (O-carbamoil-(D)-fenilalaninol) enantiómero, que es de 0.01 mg/kg/dosis a 300 mg/kg/dosis.