

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 074**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/17** (2006.01)  
**A61K 31/155** (2006.01)  
**A61K 31/223** (2006.01)  
**A61K 31/137** (2006.01)  
**C07C 271/20** (2006.01)  
**A61P 25/14** (2006.01)  
**A61K 31/27** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2011 PCT/KR2011/004677**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2012 WO12002688**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2011 E 11801094 (1)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.05.2017 EP 2588099**

54 Título: **Carbamatos para utilizar en el síndrome de piernas inquietas**

30 Prioridad:

**30.06.2010 US 827529**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.10.2017**

73 Titular/es:

**SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)  
 99, Seorin-dong, Jongro-gu  
 Seoul 110-728, KR**

72 Inventor/es:

**MELNICK, SUSAN MARIE y  
 TAYLOR, DUNCAN PAUL**

74 Agente/Representante:

**SALVA FERRER, Joan**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 638 074 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

Carbamatos para utilizar en el síndrome de piernas inquietas

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención se refiere a un compuesto de carbamato solo o en combinación con otros medicamentos, para el uso en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas o para el uso en la mejora de un síntoma asociado con el síndrome de piernas inquietas, tal como se define en las reivindicaciones.

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

[0002] El síndrome de piernas inquietas (SPI) es un trastorno del movimiento neurológico crónica y progresivo caracterizado por la presencia de 4 criterios de diagnóstico: 1) un impulso para mover las extremidades con y sin sensaciones; 2) empeoramiento en reposo; 3) mejora con la actividad; y 4) empeoramiento por la tarde o por la noche (Bayard et al, 2008; Ondo, 2009). Las sensaciones se consideran siempre desagradables, pero no son necesariamente dolorosas y tienden a ocurrir en lo profundo de las piernas entre la rodilla y el tobillo (Ondo, 2009). Se ha descrito que el SPI afecta a alrededor del 10% de los adultos con aproximadamente un tercio de los afectados experimentando síntomas con intensidad de moderada a grave que requiere tratamiento. Parece que existe una predisposición genética para el SPI, especialmente en aquellos con un inicio precoz antes de los 18 años de edad (Bayard et al, 2008; Ondo, 2009).

20

[0003] Uno de los síntomas prevalentes del SPI es la presencia de movimientos periódicos de las extremidades en el sueño (PLMS). Los PLMS se definen como los casos periódicos de movimientos repetitivos y estereotipados de las extremidades durante el sueño. Alrededor del 80% de las personas con SPI muestran PLMS, pero los PLMS no son exclusivos de SPI (Bayard et al, 2008; Ondo, 2009). Se ha demostrado que muchos tratamientos de SPI reducen PLMS (Bayard et al., 2008). Además, los pacientes con SPI tienen más probabilidades de estar deprimidos (Hornyak, 2010) o ansioso. Los patrones de sueño también están perturbados, ya que los individuos tienen problemas para conciliar y mantener el sueño.

25

30

[0004] Los tratamientos actuales de primera línea de SPI incluyen agonistas de la dopamina de tipo no ergotamina incluyendo pramipexol y ropinirol (Fulda y Wetter, 2005; Bayard et al, 2008). Los efectos secundarios de estos medicamentos incluyen náuseas, hipotensión ortostática, somnolencia diurna y un poco de aumento. La combinación de carbidopa/levodopa también se recomienda debido al rápido inicio de la acción, pero problemas gastrointestinales, dolor de cabeza y aumento son efectos secundarios comunes. El aumento se refiere al desarrollo de los síntomas del SPI de mayor intensidad que aparecen pronto en el día, en otras partes del cuerpo, tales como los brazos, o menos alivio con el movimiento (Bayard et al, 2008; Ondo, 2009). Otros tratamientos considerados de segunda línea incluyen gabapentina, opioides, benzodiazepinas y antagonistas de la dopamina de tipo ergotamina (cabergolina y pergolida). Éstos pueden tratarse en combinación con agonistas de dopamina de tipo no ergotamina. La gabapentina sería considerada de primera línea en pacientes con dolor neuropático comórbido y también ha demostrado mejorar los parámetros del sueño, incluyendo el tiempo total de sueño, la eficiencia del sueño, el sueño de onda lenta y la etapa 1 del sueño (Ondo, 2009). Los opiáceos y benzodiazepinas muestran un alto potencial para el abuso. Además, la somnolencia diurna es un efecto secundario común de la gabapentina y las benzodiazepinas. El tratamiento con agonistas de dopamina de tipo ergotamina aumentó el riesgo de valvulopatía cardíaca, fibrosis retroperitoneal, pericárdica y pleuropulmonar (Ferini-Strambi, 2009). No se recomiendan los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ya que estos compuestos tienden a aumentar los síntomas de SPI, incluyendo PLMS (Bayard et al, 2008; Hornyak, 2010). Bupropión, un inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina, disminuyó la presencia de PLMS y mejoró rápidamente los síntomas de SPI (Kim et al, 2005; Hornyak, 2010).

35

40

45

[0005] De acuerdo con la elección de los agonistas de la dopamina como tratamiento de primera línea, los pacientes con SPI han demostrado tener algunas anomalías en el sistema dopaminérgico (Bayard et al, 2008; Ondo, 2009). Es decir, parece que hay una variación circadiana mejorada en la actividad de la dopamina en las personas con SPI en comparación con los controles (García-Borreguero et al, 2004; Bayard et al, 2008). Además, se demostró que el contenido de hierro tanto en la sustancia negra como en el putamen disminuía en pacientes con SPI en comparación con los controles (Allen et al, 2001; Bayard et al, 2008). El hierro es un cofactor con la tirosina hidroxilasa, la enzima que convierte la tirosina en dopamina. Por lo tanto, los pacientes con SPI pueden mostrar un desequilibrio de la actividad dopaminérgica.

55

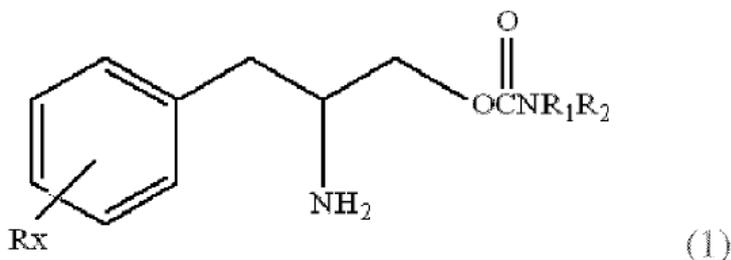
[0006] Los sistemas aferentes también han sido implicados en la fisiopatología del SPI. Se ha descrito que las calificaciones de pinchazos de las extremidades inferiores se incrementaron significativamente, mientras que el umbral del dolor se consideró normal (Stiasny-Kolster et al., 2004). Por lo tanto, parece haber una relación con el subtipo hiperalgesia del dolor neuropático. El documento WO-A-02/067926 describe el uso de los carbamatos, que son estructuralmente diferentes de los compuestos reivindicados actualmente, para el tratamiento de trastornos del movimiento, incluyendo el SPI. En consecuencia, existe una necesidad en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas que mejoraría la eficacia en el tratamiento de las sensaciones en las partes inferiores de las piernas, PLMS,

60

65

trastornos del sueño y otras comorbilidades que incluyen la depresión y el dolor neuropático y reduciría los perfiles de efectos secundarios.

**[0007]** La presente descripción se refiere a un uso de un compuesto que tiene la fórmula estructural (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas, o mejorar un síntoma asociado con el síndrome de piernas inquietas, en el que el síntoma asociado con síndrome de piernas inquietas es uno o más seleccionados del grupo que consiste en las sensaciones en la parte inferior de las piernas, movimientos periódicos de las extremidades en el sueño (PLMS), sensación desagradable en las piernas, impulso para moverlas e inquietud, que comprende un compuesto que tiene la fórmula estructural (1) o una sal farmacéuticamente aceptable como principio activo:



en la que,

R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno seleccionado entre F, Cl, Br y I, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, grupo nitro, hidroxilo, trifluorometilo y tioalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;

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

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes entre sí y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; y

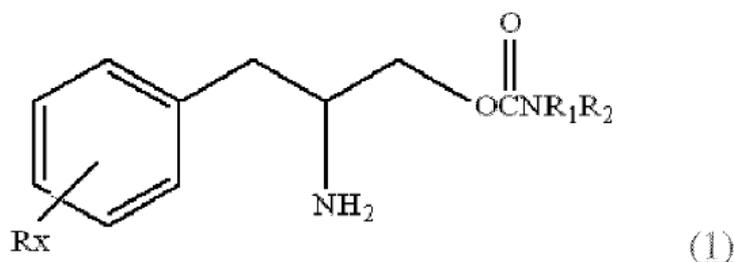
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son capaces de unirse para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y grupos arilo de 3 a 7 átomos de carbono, en el que el compuesto heterocíclico comprende 1 a 2 átomos de nitrógeno y 0 a 1 átomos de oxígeno, y los átomos de nitrógeno no están conectados directamente entre sí o con el átomo de oxígeno.

**[0008]** También se describe un procedimiento de tratamiento del síndrome de piernas inquietas, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula estructural (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero en necesidad de tratamiento.

**[0009]** También se describe un procedimiento para mejorar los síntomas asociados con el síndrome de piernas inquietas en un sujeto, que comprende la etapa de la administración, a un sujeto en necesidad de tal tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0010]** También se describe un procedimiento para mejorar o eliminar los síntomas del síndrome de piernas inquietas en un sujeto, que comprende la etapa de la administración, a un sujeto en necesidad de tal tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0011]** En un aspecto adicional, la presente descripción se refiere a una composición farmacéutica para utilizar en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas, o mejorar un síntoma asociado con el síndrome de piernas inquietas, en el que el síntoma asociado con el síndrome de piernas inquietas es uno o más seleccionados del grupo que consiste en las sensaciones en la parte inferior de las piernas, movimientos periódicos de las extremidades en el sueño (PLMS), sensación desagradable en las piernas, impulso para moverlas e inquietud, que comprende un compuesto que tiene la fórmula estructural (1) o una sal farmacéuticamente aceptable, como principio activo:



en la que,

R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno seleccionado entre F, Cl, Br y I, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, grupo nitro, hidroxilo, trifluorometilo y tioalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;

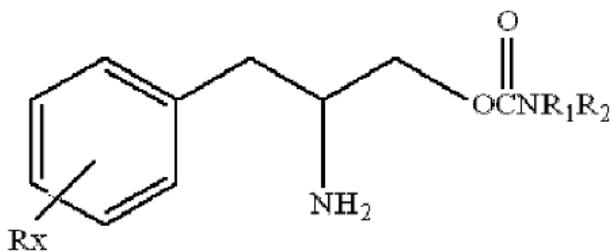
x es un número entero de 1 a 3, con la condición de que R puede ser el mismo o diferente cuando x es 2 o 3;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes entre sí y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; y

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son capaces de unirse para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y grupos arilo de 3 a 7 átomos de carbono, en el que el compuesto heterocíclico comprende 1 a 2 átomos de nitrógeno y 0 a 1 átomos de oxígeno, y los átomos de nitrógeno no están conectados directamente entre sí o con el átomo de oxígeno.

**[0012]** También se describe una composición farmacéutica para mejorar o eliminar los síntomas del síndrome de piernas inquietas en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

**[0013]** En un aspecto adicional, la presente descripción se refiere a un compuesto de la Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizar en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas o la mejora de un síntoma asociado con el síndrome de piernas inquietas, en el que el síntoma asociado con el síndrome de piernas inquietas es uno o más seleccionados del grupo que consiste en las sensaciones en la parte inferior de las piernas, movimientos periódicos de las extremidades en el sueño (PLMS), sensación desagradable en las piernas, impulso para moverlas e inquietud, que comprende un compuesto que tiene la fórmula estructural (1) o una sal farmacéuticamente aceptable, como principio activo:



en la que,

R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno seleccionado entre F, Cl, Br y I, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, grupo nitro, hidroxilo, trifluorometilo y tioalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;

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

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes entre sí y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; y

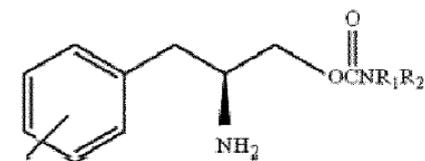
R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son capaces de unirse para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y grupos arilo de 3 a 7 átomos de carbono, en el que el compuesto heterocíclico comprende 1 a 2 átomos de nitrógeno y 0 a 1 átomos de oxígeno, y los átomos de nitrógeno no están conectados directamente entre sí o con el átomo de oxígeno.

**[0014]** También se describe un compuesto de la Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizar en la mejora o eliminación de los síntomas del síndrome de piernas inquietas o en la preparación de una composición farmacéutica para mejorar o eliminar los síntomas del síndrome de piernas inquietas.

**[0015]** El compuesto que tiene la fórmula estructural (1) es un enantiómero sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica, en la que predomina un enantiómero del compuesto que tiene la fórmula estructural (1). Un enantiómero predomina en un grado de aproximadamente el 90% o mayor, y preferiblemente de aproximadamente el 98% o mayor.

**[0016]** El enantiómero es enantiómero (S) o (L) tal como se representa por la Fórmula Estructural (1a) o es enantiómero (R) o (D), tal como se representa por la Fórmula Estructural (1b):

5

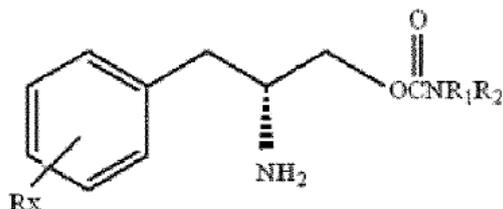


(1a)

10

o

15

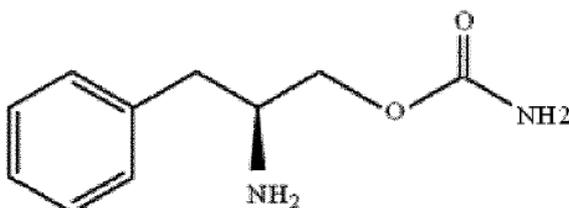


(1b)

20

[0017] Preferiblemente, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan todos entre hidrógeno, que se muestran en la siguiente fórmula:

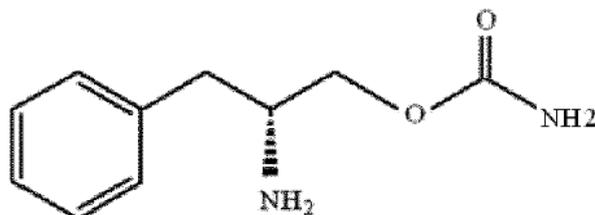
25



30

35 o

40



45

Los aspectos de la descripción incluyen un procedimiento para utilizar el enantiómero de Fórmula 1 sustancialmente libre de otros enantiómeros que es el enantiómero de Fórmula 1b o una mezcla enantiomérica, en la que el enantiómero de fórmula 1b predomina. (Nota: En la fórmula estructural de la fórmula 1b más abajo el grupo amino unido al carbono beta se proyecta en el plano del papel. Este es el enantiómero dextrorrotatorio (D) que es de configuración absoluta (R).)

50

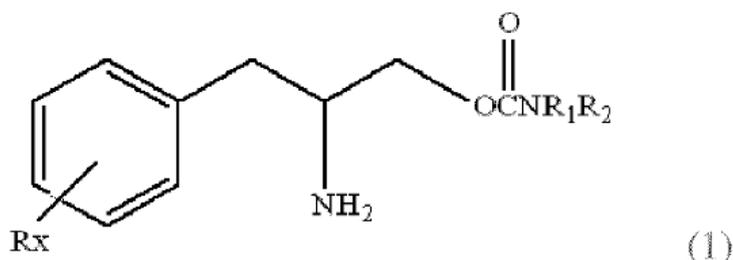
[0018] También se describe un procedimiento de tratamiento del síndrome de piernas inquietas que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula estructural (1), o enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de los mismos, o hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, o amidas del mismo, a un mamífero en necesidad de tratamiento; una composición farmacéutica para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas que comprende un compuesto de la Fórmula (1), o enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de los mismos, o hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, o amidas de los mismos, como principio activo; y/o a un compuesto de la Fórmula (1), o enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de los mismos, o hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, para utilizar en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas o en la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas :

60

65

5

10



15

en la que,

R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno seleccionado entre F, Cl, Br y I, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, grupo nitro, hidroxilo, trifluorometilo y tioalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;

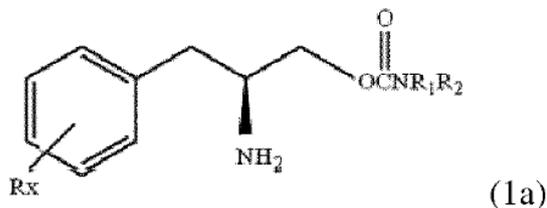
20 x es un número entero de 1 a 3, con la condición de que R puede ser el mismo o diferente cuando x es 2 o 3;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son iguales o diferentes entre sí y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; y

25 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son capaces de unirse para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, y grupos arilo de 3 a 7 átomos de carbono, en el que el compuesto heterocíclico comprende 1 a 2 átomos de nitrógeno y 0 a 1 átomos de oxígeno, y los átomos de nitrógeno no están conectados directamente entre sí o con el átomo de oxígeno.

30 **[0019]** El presente procedimiento según la descripción también incluye la utilización de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en fórmula 1a o 1b, o enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de los mismos, o hidratos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables y amidas de los mismos:

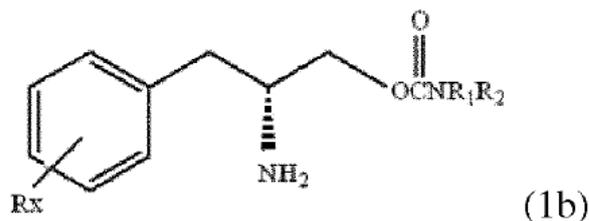
35



40

o

45



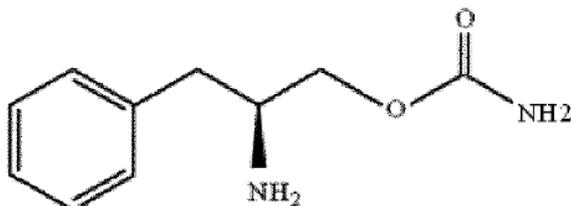
50

55 en la que R<sub>x</sub>, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son los mismos que se han definido anteriormente. Según la descripción, el procedimiento, la composición y/o utilización también incluyen preferiblemente el uso del enantiómero D (o dextrorrotatorio) (de configuración absoluta R) seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de Fórmula 1 o una mezcla enantiomérica del mismo. En la fórmula estructural de la fórmula 1b, el grupo amino unido al carbono beta se proyecta en el plano del papel. Este es el enantiómero dextrorrotatorio (D) que es de configuración absoluta (R.)

60 **[0020]** Preferiblemente, en la fórmula estructural 1, R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno, representado por siguiente fórmula estructural:

65

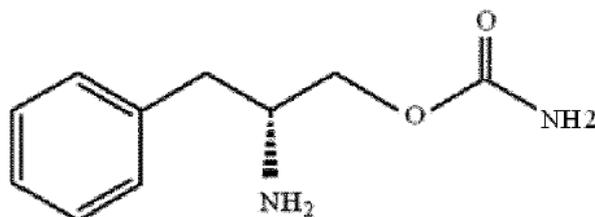
5



10

o

15



20

25 **[0021]** El O-carbamoil-(D)-fenilalaninol también se denomina ácido monoclórhídrico del carbamato de  
 (R)-(beta-amino-benzenopropilo). Para las mezclas enantioméricas, en las que predomina el  
 O-carbamoil-(D)-fenilalaninol, preferiblemente, hasta aproximadamente el 90% o más, y más preferiblemente  
 aproximadamente el 98% o más. El compuesto de carbamato utilizado según la invención es carbamato de  
 (R)-(beta-amino-benzenopropilo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de Fórmula 1  
 30 pueden ser sintetizados por procedimientos conocidos para una persona experta en la técnica. Algunos esquemas de  
 reacción para la síntesis de compuestos de Fórmula (1) se han descrito en la patente de Estados Unidos No. 5705640,  
 patente de Estados Unidos No. 5756817, Patente de Estados Unidos No. 5955499, y la patente de Estados Unidos No.  
 6140532. Los detalles de los esquemas de reacciones anteriores, así como ejemplos representativos de la  
 preparación de compuestos específicos se han descrito en la patente de Estados Unidos No. 5705640, la patente de  
 35 Estados Unidos No. 5756817, la patente de Estados Unidos No. 5955499, la patente de Estados Unidos No. 6140532.  
 Las sales y amidas de los compuestos de Fórmula (1) se pueden producir tratando el compuesto con un ácido (HX) en  
 disolvente adecuado o por medios bien conocidos para los expertos en la técnica.

40 **[0022]** A partir de la fórmula estructural 1, es evidente que algunos de los compuestos de la invención tienen al menos  
 uno y posiblemente más átomos de carbono asimétricos. La presente descripción incluye las formas isómeras  
 estereoquímicamente puras de los compuestos, así como sus racematos. Las formas isómeras estereoquímicamente  
 puras se pueden obtener mediante la aplicación de principios conocidos en la técnica. Los diastereoisómeros se  
 pueden separar mediante procedimientos de separación física, tales como cristalización fraccionada y técnicas  
 45 cromatográficas, y los enantiómeros pueden separarse unos de otros mediante la cristalización selectiva de las sales  
 diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos o mediante cromatografía quiral. Los estereoisómeros puros  
 pueden prepararse también sintéticamente a partir de materiales de partida estereoquímicamente puros apropiados, o  
 usando reacciones estereoselectivas.

50 **[0023]** 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 implicadas. Esto  
 puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los 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, tercera edición, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa  
 55 posterior conveniente utilizando procedimientos conocidos en la técnica.

60 **[0024]** La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que los fenilalquilamino carbamatos de  
 Fórmula 1 descritos anteriormente tienen propiedades farmacológicas novedosas y únicas. Estos compuestos han  
 demostrado en varios modelos animales que tienen la capacidad para tratar el síndrome de piernas inquietas y  
 mejorar, aliviar o eliminar los síntomas asociados con el síndrome de piernas inquietas.

65 **[0025]** Aunque el mecanismo de acción exacto no se entiende completamente, se sabe que estos compuestos no  
 funcionan por los mismos mecanismos que la mayoría de los otros tratamientos conocidos para el síndrome de piernas  
 inquietas. Por estas razones, los compuestos de Fórmula 1 son especialmente adecuados para su uso como  
 tratamiento único o adyuvante para el síndrome de piernas inquietas y la mejora, alivio o eliminación de los síntomas  
 asociados con el síndrome de piernas inquietas.

**[0026]** Los síntomas asociados con el síndrome de piernas inquietas se seleccionan del grupo que consiste en las sensaciones en la parte inferior de las piernas, movimientos periódicos de las extremidades en el sueño (PLMS), sensación desagradable en las piernas, impulso para moverlas e inquietud. Por lo tanto, estos compuestos pueden usarse con seguridad solos o en combinación con otros medicamentos útiles para proporcionar una mayor eficacia y reducir los efectos secundarios, ya que podrían utilizarse dosis más pequeñas de cada fármaco.

**[0027]** En un aspecto, la presente descripción se refiere a procedimientos para tratar el síndrome de piernas inquietas; el procedimiento comprende administrar a un sujeto que padece el síndrome de piernas inquietas una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de carbamato de la invención o una sal o amidas farmacéuticamente aceptables del mismo, opcionalmente con un portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable. El procedimiento puede comprender además la etapa de identificación de un sujeto que padece el síndrome de piernas inquietas antes de la etapa de administración.

**[0028]** En otro aspecto, la presente descripción también proporciona un procedimiento para disminuir, inhibir o eliminar los síntomas del síndrome de piernas inquietas incluyendo sensaciones en la parte inferior de las piernas, movimientos periódicos de las extremidades en el sueño, sensación desagradable en las piernas, impulso para mover, inquietud, somnolencia diurna excesiva y trastornos del sueño, en un sujeto que padece el síndrome de piernas inquietas, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de compuestos de carbamato de la invención o una sal o amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos para disminuir, inhibir o eliminar dichos síntomas; una composición farmacéutica para disminuir, inhibir o eliminar los síntomas del síndrome de piernas inquietas que incluyen sensaciones en la parte inferior de las piernas, movimientos periódicos de las extremidades en el sueño, sensación desagradable en las piernas, impulso para mover, inquietud, somnolencia diurna excesiva y trastornos del sueño, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de carbamato de la invención o sales o amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos; y/o los compuestos de carbamato de la invención o sales o amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos para utilizar en la disminución, inhibición o eliminación de los síntomas del síndrome de piernas inquietas que incluyen sensaciones en la parte inferior de las piernas, movimientos periódicos de las extremidades en el sueño, sensación desagradable en las piernas, impulso para mover, inquietud, somnolencia diurna excesiva y trastornos del sueño o en la preparación de una composición farmacéutica para disminuir, inhibir o eliminar los síntomas del síndrome de piernas inquietas que incluyen sensaciones en la parte inferior de las piernas, movimientos periódicos de las extremidades en el sueño, sensación desagradable en las piernas, impulso para mover, inquietud, somnolencia diurna excesiva y trastornos del sueño

#### Definiciones

**[0029]** Por conveniencia, ciertos términos empleados en la memoria, ejemplos y reivindicaciones adjuntas se recogen aquí.

**[0030]** Tal como se usa en este documento, el término "sujeto", se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano, tanto hombres como mujeres, que ha sido el objeto del tratamiento, observación o experimento.

**[0031]** El término "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor u otro clínico, que incluye el alivio de uno o más de los signos o síntomas de la enfermedad o trastorno que está siendo tratado.

**[0032]** El término "cantidad profilácticamente eficaz" pretende significar esa cantidad de un medicamento farmacéutico que evitará o reducirá el riesgo de aparición del suceso biológico o médico que se busca impedir de un tejido, un sistema, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor u otro clínico.

**[0033]** El término "sales o amidas farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o amidas no tóxicas de los compuestos empleados en la presente invención que se preparan generalmente haciendo reaccionar el ácido libre con una base orgánica o inorgánica adecuada. Ejemplos de tales sales incluyen 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, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato, palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosionato, trietioduro, valerato.

**[0034]** Por lo tanto, el término "un paciente en necesidad de tratamiento", tal como se usa en el presente documento, se referirá a cualquier sujeto o paciente que tiene en la actualidad o puede desarrollar cualquiera de los síndromes o trastornos anteriores, incluyendo cualquier trastorno del estado de ánimo que se puede tratar por medicamentos antidepresivos o cualquier otro trastorno en el que el estado clínico actual o pronóstico del paciente podrían beneficiarse de la administración de uno o más compuestos de Fórmula (1) solo o en combinación con otra intervención terapéutica incluyendo, pero no limitado a, otro medicamento.

5 **[0035]** El término "tratar" o "tratamiento", tal como se usa en este documento, se refiere a cualquier indicio de éxito en la prevención o mejora de una lesión, patología o afección del síndrome de piernas inquietas y la modificación de los síntomas del síndrome de piernas inquietas, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo, tal como reducción; remisión; disminución de síntomas o conseguir que la lesión, patología o afección sea más tolerable para el paciente; ralentización de la tasa de degeneración o declive o empeoramiento de la enfermedad; hacer el punto final del empeoramiento sea menos debilitante; o mejorar el bienestar físico o mental de un sujeto. El tratamiento o la mejora de los síntomas pueden basarse en parámetros objetivos o subjetivos; incluyendo los resultados de un examen físico, examen neurológico y/o evaluaciones psiquiátricas. Por consiguiente, el término "tratar" o "tratamiento" incluye la administración de los compuestos o agentes de la presente invención para el tratamiento de cualquier forma del síndrome de piernas inquietas en machos y hembras. En algunos casos, el tratamiento con los compuestos de la presente invención se realiza en combinación con otros compuestos para prevenir, inhibir, o detener la progresión del síndrome de piernas inquietas.

15 **[0036]** El término "efecto terapéutico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la mejora efectiva en o la reducción de los síntomas del síndrome de piernas inquietas. El término "una cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, 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 piernas inquietas.

20 **[0037]** Los términos "sujeto" o "paciente" se usan en el presente documento de forma intercambiable y, tal como se utiliza en el presente documento, significa cualquier mamífero incluyendo, pero no limitado a, seres humanos, que incluyen un paciente o sujeto humano al que se pueden administrar las composiciones de la invención. El término mamíferos incluyen pacientes humanos, tanto masculinos como femeninos y primates no humanos, así como animales experimentales, tales como conejos, ratas, ratones, y otros animales.

25 **[0038]** Se conocen procedimientos en la técnica para determinar dosis terapéuticamente y profilácticamente eficaces para la presente composición farmacéutica. Por ejemplo, el compuesto se puede emplear en una dosis diaria en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a 400 mg, por lo general, en un régimen de varias veces, por ejemplo, 1 a 2 veces, por día, para un humano adulto promedio. La cantidad eficaz, sin embargo, puede variar dependiendo del compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración, y el avance de la condición de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular a tratar, incluyendo la edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

30 **[0039]** El compuesto puede administrarse a un sujeto por cualquier vía de administración convencional, incluyendo, pero no limitado a, intravenosa, oral, subcutánea, intramuscular, intradérmica y parenteral. Dependiendo de la vía de administración, los compuestos de Fórmula (1) pueden estar constituidos en cualquier forma. Por ejemplo, las formas adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, cápsulas de gelatina, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada uno formulaciones de liberación inmediata, liberación temporizada y liberación sostenida), gránulos, y polvos. Las formas adecuadas para administración oral también incluyen formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones, y suspensiones. Además, las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

35 **[0040]** Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta descripción, uno o más compuestos de fórmula (1) o sal de los mismos como principio activo se mezcla íntimamente con un portador farmacéutico según técnicas de composición farmacéutica convencionales. Los portadores son excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluyendo, pero no limitados a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes, y recubrimientos. En la preparación de composiciones en forma de dosificación oral, se pueden emplear cualquiera de los portadores farmacéuticos habituales. 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, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Para uso parenteral, el portador comprenderá normalmente agua estéril, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para fines, tales como ayudar a la solubilidad o a la conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares.

40 **[0041]** Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse de azúcar o con recubrimiento entérico mediante técnicas estándar. Se pueden preparar supositorios, en cuyo caso puede utilizarse manteca de cacao como portador. Los comprimidos o píldoras pueden recubrirse o, de otro modo, componerse para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldoras pueden comprender un componente de dosificación interna y un componente de dosificación externa, estando este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir a la disgregación

en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Puede utilizarse una variedad de material para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos con materiales, tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

5 **[0042]** El fármaco activo se puede administrar también en forma de sistemas de liberación con liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

10 **[0043]** El fármaco activo también se puede administrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. El fármaco activo también se puede acoplar con polímeros solubles como portadores de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propil-metacrilamida-fenol, polihidroxi-etil-aspartamida-fenol, u óxido de polietileno-polilisina sustituido con residuos de palmitoílo. Además, el fármaco activo puede acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros reticulados o de bloque anfipáticos de hidrogeles.

20 **[0044]** Preferiblemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitarias, tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosol con dosificador o pulverizadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos con autoinyector o supositorios, para administración parenteral oral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación.

25 **[0045]** Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular.

30 **[0046]** Las composiciones farmacéuticas de este documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita, supositorio y similares, una cantidad del principio activo necesaria para liberar una dosis eficaz como se describe anteriormente. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de este documento pueden contener, por unidad de dosificación unitaria, de aproximadamente 25 a aproximadamente 400 mg del principio activo. Preferiblemente, el intervalo es de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg del principio activo.

35 **[0047]** En algunos aspectos de la presente descripción, los compuestos de carbamato adecuados para usar en la práctica de esta invención se administrarán de forma individual o de forma concomitante con al menos uno o más de otros compuestos o agentes terapéuticos. En estos aspectos, la presente descripción proporciona procedimientos para tratar el síndrome de piernas inquietas y la modificación de los síntomas asociados con el síndrome de piernas inquietas en un paciente. El procedimiento incluye la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tratamiento, una cantidad eficaz de uno de los compuestos de carbamato descritos en este documento en combinación con una cantidad eficaz de uno o más de otros compuestos o agentes terapéuticos.

45 **[0048]** Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención pueden ser seleccionados por un experto en la técnica para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que pueden sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en el sector, así como los procedimientos proporcionados en este documento.

50 **[0049]** La presente descripción incluye el uso de enantiómeros aislados de la Fórmula 1. En un aspecto preferido, se utiliza una composición farmacéutica que comprende el enantiómero S de Fórmula 1 aislado para proporcionar un tratamiento al síndrome de piernas inquietas en un sujeto. En otro aspecto preferido de la descripción, se utiliza una composición farmacéutica que comprende el enantiómero R aislado de Fórmula 1 para proporcionar un tratamiento al síndrome de piernas inquietas en un sujeto.

55 **[0050]** La presente descripción también incluye el uso de mezclas de enantiómeros de la Fórmula 1. En un aspecto de la presente descripción, predominará un enantiómero. Un enantiómero que predomina en la mezcla es aquel que está presente en la mezcla en una cantidad mayor que cualquiera de los otros enantiómeros presentes en la mezcla, por ejemplo, en una cantidad mayor del 50%. En un aspecto, un enantiómero predominará en hasta el 90% o hasta el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% o 98% o más. En un aspecto preferido de la descripción, el enantiómero que predomina en una composición que comprende un compuesto de Fórmula 1 es el enantiómero S de la Fórmula 1.

60 **[0051]** La presente descripción proporciona procedimientos de uso de enantiómeros y mezclas enantioméricas de los compuestos representados por la Fórmula 1, para tratar el síndrome de piernas inquietas. Un enantiómero de carbamato de la Fórmula 1 contiene un carbono quiral asimétrico en la posición bencílica que es el segundo carbono alifático adyacente al anillo de fenilo.

65

**[0052]** Un enantiómero que está aislado es aquel que está sustancialmente libre del enantiómero correspondiente. Por lo tanto, un enantiómero aislado se refiere a un compuesto que se separa mediante técnicas de separación o se prepara libre del enantiómero correspondiente. El término "sustancialmente libre", tal como se usa en el presente documento, significa que el compuesto se compone de una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En realizaciones preferidas, el compuesto incluye al menos aproximadamente el 90% en peso de un enantiómero preferido. En otras realizaciones de la invención, el compuesto incluye al menos aproximadamente el 99% en peso de un enantiómero preferido. El enantiómero según la invención es carbamato de (R)-(beta-amino-bencenopropilo). Los enantiómeros preferidos pueden aislarse a partir de mezclas racémicas mediante cualquier procedimiento conocido por los expertos en la técnica, incluyendo cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales, o los enantiómeros preferidos se pueden preparar mediante procedimientos descritos en este documento.

#### Compuestos de carbamato como productos farmacéuticos:

**[0053]** La presente descripción proporciona mezclas racémicas, mezclas de enantiómeros y enantiómeros aislados de la Fórmula 1 como productos farmacéuticos. Los compuestos de carbamato se formulan como productos farmacéuticos para proporcionar una acción contra el síndrome de piernas inquietas en un sujeto.

**[0054]** En general, los compuestos de carbamato de la presente invención se pueden administrar como composiciones farmacéuticas mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica para administrar fármacos terapéuticos que incluyen la administración oral, bucal, tópica, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal, o por supositorio), o parenteral (por ejemplo, inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa). La administración de los compuestos directamente al sistema nervioso puede incluir, por ejemplo, la administración a vías de administración intracerebral, intraventricular, intacerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal o peri-espinal mediante la liberación a través de agujas intracraneales o intravertebrales o catéteres con o sin dispositivos de bombeo.

**[0055]** Las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, aerosoles o cualquier otra composición apropiada; y comprenden al menos un compuesto de esta invención en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes adecuados son bien conocidos para los expertos en la técnica, y éstos y los procedimientos de formulación de las composiciones se pueden encontrar en referencias estándar tales como Alfonso AR: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed de Remington, Mack Publishing Company, Easton PA, 1985. Los portadores líquidos adecuados, especialmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina acuosa, solución de dextrosa acuosa y glicoles.

**[0056]** Los compuestos de carbamato se pueden proporcionar en forma de suspensiones acuosas. Las suspensiones acuosas de la invención pueden contener un compuesto carbamato en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes pueden incluir, por ejemplo, un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma de acacia, y agentes dispersantes o humectantes, tales como un fosfátido de origen 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, oxicetanol de 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 sorbitol polioxietileno) 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 sorbitán polioxietileno).

**[0057]** La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes, tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, aspartamo o sacarina. Las formulaciones se pueden ajustar para la osmolaridad.

**[0058]** Las suspensiones oleosas para usar en los presentes procedimientos se pueden formular mediante la suspensión de un compuesto de carbamato en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, 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 oleosas pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable, tal como glicerol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico. Como ejemplo de un vehículo oleoso inyectable, véase Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281: 93-102, 1997. Las formulaciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral, descrito anteriormente, o una mezcla de éstos.

**[0059]** Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como mono-oleato de sorbitán polioxietileno. La emulsión también puede

contener agentes edulcorantes y agentes aromatizantes, como en la formulación de jarabes y elixires. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante o un agente colorante.

5 **[0060]** El compuesto de elección, solo o en combinación con otros componentes adecuados se pueden componer en formulaciones de aerosol (es decir, pueden "nebulizarse") para administrarse por inhalación. Las formulaciones en aerosol se pueden colocar en propulsores presurizados aceptables, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno, y similares.

10 **[0061]** Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración parenteral, tales como, por ejemplo, por vía intraarticular (en las articulaciones), intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, y subcutánea, pueden incluir soluciones de inyección estéril isotónica acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos, y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua y solución de Ringer, un cloruro de sodio isotónico. Además, los aceites fijos estériles pueden emplearse convencionalmente como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite fijo blando se puede emplear incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales como ácido oleico, igualmente se pueden utilizar en la preparación de inyectables. Estas soluciones son estériles y generalmente libres de materia indeseable.

20 **[0062]** Cuando los compuestos son suficientemente solubles pueden disolverse directamente en solución salina normal con o sin el uso de disolventes orgánicos adecuados, tales como propilenglicol o polietilenglicol. Las dispersiones de los compuestos finamente divididos pueden formarse en solución acuosa de celulosa de almidón o carboximetilcelulosa de sodio, o en un aceite adecuado, tal como aceite de cacahuete. Estas formulaciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales bien conocidas. Las formulaciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según se requiera para aproximarse a las condiciones fisiológicas, tales como agentes de ajuste del pH y agentes tamponantes, agentes de ajuste de toxicidad, por ejemplo, acetato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, lactato de sodio y similares.

30 **[0063]** La concentración de un compuesto de carbamato en estas formulaciones puede variar ampliamente, y se seleccionará principalmente basándose en volúmenes de fluido, viscosidades, peso corporal, y similares, de acuerdo con el modo particular de administración seleccionado y las necesidades del paciente. Para la administración IV, la formulación puede ser una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución de 1,3-butanodiol. Las formulaciones de compuestos pueden presentarse en recipientes sellados con dosis unitarias o multidosis, tales como ampollas y viales. Las soluciones y suspensiones inyectables se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

40 **[0064]** Un compuesto de carbamato adecuado para usar en la práctica de esta invención puede administrarse, y preferiblemente, se administra por vía oral. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición puede variar ampliamente dependiendo del tipo de composición, tamaño de una dosis unitaria, tipo de excipientes y otros factores bien conocidos por los expertos en la técnica. En general, la composición final puede comprender, por ejemplo, del 0,000001 por ciento en peso (% p) al 50% p del compuesto carbamato, preferiblemente del 0,00001% p al 25% p, siendo el resto el excipiente o excipientes.

50 **[0065]** Las formulaciones farmacéuticas para administración oral se pueden formular usando portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica en dosificaciones adecuadas para la administración oral. Tales portadores permiten que las formulaciones farmacéuticas se formulen en formas de dosificación unitarias, tales como comprimidos, píldoras, polvo, grageas, cápsulas, líquidos, pastillas, geles, jarabes, pastas, suspensiones, etc. adecuados para ingestión por el paciente.

55 **[0066]** Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden consistir en (a) solución líquida, tal como una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica en suspensión en un diluyente, tal como agua, solución salina o polietilenglicol (PEG) 400; (b) cápsulas, sobres o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo, tales como líquidos, sólidos, gránulos o gelatina; (c) suspensiones en un líquido apropiado; y (d) emulsiones adecuadas.

60 **[0067]** Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse a través de la combinación de los compuestos de la presente invención con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir compuestos adicionales adecuados, si se desea, para obtener núcleos de comprimidos o de grageas. Los excipientes sólidos adecuados son cargas de carbohidratos o de proteínas e incluyen, pero no se limitan a, azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; almidón de maíz, trigo, arroz, patata, u otras plantas; celulosa, tal como metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio o

hidroxipropilmetilcelulosa o de sodio; y gomas incluyendo arábica y tragacanto; así como proteínas, tales como gelatina y colágeno.

5 [0068] Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes o solubilizantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido alginico, o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Las formas de comprimido pueden incluir uno o más de lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, fosfatos de calcio, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa microcristalina, gelatina, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, y otros excipientes, colorantes, cargas, aglutinantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes, colorantes, agentes disgregantes, y portadores farmacéuticamente compatibles. Las formas de pastillas para chupar pueden comprender el principio activo en un aromatizante, por ejemplo, sacarosa, así como pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tales como emulsiones de gelatina y glicerina o sacarosa y acacia, geles, y similares que contienen, además del principio activo, portadores conocidos en la técnica.

15 [0069] Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas formulaciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura rectal, y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

20 [0070] Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía intranasal, intraocular, intravaginal, e intrarrectal incluyendo supositorios, insuflación, polvos y formulaciones de aerosol (por ejemplo de inhaladores de esteroides, véase Rohatagi, J. Clin Pharmacol 35: 1187-1193, 1995; Tjwa, Ann Allergy Asthma Immunol 75: 107-111, 1995).

25 [0071] Los compuestos de la presente invención se pueden suministrar por vía transdérmica, por vía tópica, se pueden formular como barras aplicadoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, pomadas, pastas, jaleas, pinturas, polvos y aerosoles.

30 [0072] También se pueden emplear materiales encapsulantes con los compuestos de la presente invención y el término "composición" puede incluir el principio activo en combinación con un material encapsulante como una formulación, con o sin otros portadores. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de microesferas para la liberación lenta en el cuerpo. En una realización, las microesferas pueden administrarse mediante inyección intradérmica de microesferas que contienen fármaco (por ejemplo, mifeprestona), que liberan lentamente por vía subcutánea (véase Rao, J. Biomater Sci Polym 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). Ambas vías transdérmicas e intradérmica proporcionan un suministro constante durante semanas o meses. También se pueden usar píldoras en la administración de los compuestos de la presente invención.

40 [0073] En otra realización, los compuestos de la presente invención se pueden suministrar por el uso de liposomas que se fusionan con la membrana celular o son endocitados, es decir, mediante el empleo de ligandos unidos al liposoma que se unen a receptores de proteína de membrana de la superficie de la célula dando lugar a la endocitosis. Mediante el uso de liposomas, particularmente cuando la superficie del liposoma lleva ligandos específicos para células diana, o de otro modo, preferentemente están dirigidos a un órgano específico, se puede enfocar el suministro del compuesto carbamato en las células diana 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).

50 [0074] Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden proporcionarse como una sal y pueden formarse con muchos ácidos, incluyendo, pero no limitados a, ácido clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros 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 de los siguientes: histidina 1 mM-50 mM, sacarosa al 0,1%-2%, manitol al 2%-7%, a un intervalo de pH de 4,5 a 5,5, que se combina con tampón antes de su uso.

55 [0075] Las sales farmacéuticamente aceptables se refieren a sales que son farmacéuticamente aceptables y que tienen las propiedades farmacológicas deseadas. Tales sales incluyen sales que pueden formarse cuando los protones ácidos presentes en los compuestos son capaces de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las sales inorgánicas adecuadas incluyen las formadas con los metales alcalinos, por ejemplo sodio y potasio, magnesio, calcio, y aluminio. Las sales orgánicas adecuadas incluyen las formadas con bases orgánicas, tales como las bases de amina, por ejemplo etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables también pueden incluir sales de adición de ácido formadas a partir de la reacción de restos de amina en el compuesto parental con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácidos clorhídrico y bromhídrico) y ácidos orgánicos (por ejemplo ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, y los ácidos alcanosulfónicos y arenosulfónicos, tales como ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico). Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen ésteres formados a partir de grupos carboxi, sulfoniloxi y fosfonoxi presentes en los compuestos. Cuando hay dos grupos ácidos presentes, una sal o éster farmacéuticamente aceptable puede ser una mono-sal o

éster o una disal o éster de monoácido; y de manera similar cuando hay más de dos grupos ácidos presentes, todos o algunos de estos grupos pueden estar salificados o esterificados.

5 **[0076]** Los compuestos nombrados en esta descripción pueden estar presentes en forma no salificada o no esterificada, o en forma salificada y/o esterificada, y la mención de dichos compuestos pretende incluir tanto el compuesto original (no salificado y no esterificado) como sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables. La presente descripción incluye las formas de sal y éster farmacéuticamente aceptables de la fórmula (1). Más de una forma cristalina de un enantiómero de Fórmula 1 puede existir y, como tal, también se incluyen en la presente descripción. Una composición farmacéutica de la invención puede contener opcionalmente, además de un compuesto de 10 carbamato, al menos otro agente terapéutico útil en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas. Por ejemplo, el compuesto de carbamato según la invención puede combinarse físicamente con otros tratamientos para el síndrome de piernas inquietas en combinaciones de dosis fijas para simplificar su administración.

15 **[0077]** Los procedimientos de formulación de composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones, tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Segunda edición. Revisada y ampliada. Volúmenes 1-3, editado por Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications. Volúmenes 1-2, editado por Avis et al; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems. Volúmenes 1-2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc. Las composiciones farmacéuticas se formulan generalmente como estériles, sustancialmente isotónicas y en total cumplimiento con todos los reglamentos de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos.

#### Regímenes de Dosificación

25 **[0078]** La presente descripción proporciona procedimientos para proporcionar una acción contra el síndrome de piernas inquietas en un mamífero usando compuestos de carbamato. La cantidad del compuesto de carbamato necesaria para reducir o tratar el síndrome de piernas inquietas se define como una dosis terapéuticamente o farmacéuticamente eficaz. El programa de dosificación y las cantidades eficaces para este uso, es decir, el régimen de dosificación o dosis dependerán de una variedad de factores, incluyendo la etapa de la enfermedad, el estado físico del paciente, la edad y similares. En el cálculo del régimen de dosificación para un paciente, el modo de administración también se tiene en cuenta.

35 **[0079]** Una persona experta en la técnica será capaz sin gran experimentación, teniendo en cuenta esa capacidad y esta descripción, de determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de carbamato sustituido particular para la práctica de esta invención (véase, por ejemplo, Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (Volúmenes 1-3, 1992.); Lloyd, 1999, The art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding; y Pickar, 1999, Dosage Calculations). Una dosis terapéuticamente eficaz también es una en la que cualquier efecto secundario tóxico o perjudicial del agente activo está compensado en términos clínicos por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Cabe indicar, además, que para cada sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ser evaluados y ajustados en el tiempo según la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que 40 administra o supervisa la administración de los compuestos.

45 **[0080]** Para propósitos de tratamiento, las composiciones o compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse al sujeto en una única administración del bolo, a través de la administración continua durante un período de tiempo prolongado, o en un protocolo de administración repetida (por ejemplo, protocolo de administración repetida horaria, diaria 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 por vía oral una vez o dos veces al día.

50 **[0081]** En este contexto, una dosificación terapéuticamente eficaz de los compuestos de carbamato puede incluir dosis repetidas dentro de un régimen de tratamiento prolongado que producirá resultados clínicamente significativos para tratar el síndrome de piernas inquietas. La determinación de dosificaciones eficaces en este contexto se basa típicamente en estudios de modelos animales seguidos por ensayos clínicos en humanos y está guiada por la determinación de dosis eficaces y protocolos de administración que reducen significativamente la aparición o gravedad de los síntomas o afecciones de exposición específicas en el sujeto. Los modelos adecuados a este respecto incluyen, 55 por ejemplo, murino, rata, porcino, felino, primate no humano, y otros sujetos de modelos animales aceptados conocidos en la técnica. Alternativamente, las dosificaciones eficaces se pueden determinar utilizando modelos in vitro (por ejemplo, ensayos inmunológicos e histopatológicos). Utilizando dichos modelos, se requieren típicamente sólo cálculos y ajustes ordinarios para determinar una concentración y dosis adecuada para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente o agentes biológicamente activos (por ejemplo, cantidades que son eficaces por vía intranasal, eficaz por vía transdérmica, eficaz por vía intravenosa, o eficaz por vía intramuscular para provocar una respuesta deseada).

65 **[0082]** En una realización de ejemplo de la presente invención, las formas de dosificación unitaria de los compuestos se preparan para regímenes de administración estándar. De esta forma, la composición se puede subdividir fácilmente en dosis más pequeñas a discreción del médico. Por ejemplo, las dosis unitarias se pueden componer en polvos envasados, viales o ampollas, y preferiblemente en forma de cápsula o comprimido.

**[0083]** El compuesto activo presente en estas formas de dosificación unitaria 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, según la necesidad particular del paciente. Al iniciar el régimen de tratamiento con una dosis diaria mínima de aproximadamente un gramo, los niveles en sangre de los compuestos de carbamato se pueden utilizar para determinar si está indicada una dosis mayor o menor.

**[0084]** La administración eficaz de los compuestos de carbamato de la presente invención se puede administrar, por ejemplo, a 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 eficaz del principio activo contenido por unidad de dosificación, tal como se describe en el presente documento, puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 7.000 mg/día para un sujeto que tiene, por ejemplo, un peso medio de 70 kg.

**[0085]** Los procedimientos de la presente descripción también proporcionan kits para su uso en la proporción de un tratamiento del síndrome de piernas inquietas. Después de formular una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de carbamato de la presente invención, con la posible adición de uno o más de otros compuestos de beneficio terapéutico, en un portador adecuado, se puede colocar en un recipiente apropiado y se puede marcar para proporcionar un tratamiento del síndrome de piernas inquietas. Además, también se puede colocar en el contenedor otro producto farmacéutico que comprende al menos otro agente terapéutico útil en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas, y marcarse para el tratamiento de la enfermedad indicada. Dicho marcaje puede incluir, por ejemplo, instrucciones relativas a la cantidad, frecuencia y procedimiento de administración de cada producto farmacéutico. Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar aspectos específicos de la invención.

**[0086]** Una mejor comprensión de la presente invención se puede obtener a la luz de los siguientes ejemplos que se exponen para ilustrar la presente invención.

#### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

**[0087]** La Figura 1 muestra la influencia del compuesto ensayado sobre la actividad espontánea (distancia recorrida) en ratones.

#### **EJEMPLO**

##### **EJEMPLO 1**

**[0088]** Se analizó el O-carbamoil-(D)-fenilalaninol (en lo sucesivo, referido al compuesto de prueba) por la unión a los transportadores de dopamina, norepinefrina y serotonina y por los efectos sobre la recaptación de dopamina, norepinefrina y serotonina. El compuesto de prueba mostró una unión débil al transportador de dopamina y norepinefrina y efectos débiles sobre la recaptación de dopamina y norepinefrina en comparación con la cocaína.

#### **(Procedimientos)**

**[0089]** Los compuestos a ensayar se pesaron y se disolvieron en DMSO (dimetil sulfóxido) para producir una solución madre de 10 o 100 mM. Se produjo una dilución inicial hasta 50 o 500  $\mu$ M en tampón de ensayo para la unión, o hasta 1 o 10 mM en tampón de ensayo para la captación. Se realizaron diluciones posteriores con tampón de ensayo suplementado con DMSO, manteniendo una concentración final de 0,1% de DMSO. Se llevó a cabo un pipeteo usando la estación de trabajo robótica Biomek 2000. Las concentraciones de los compuestos de prueba se muestran en la siguiente Tabla 1.

[Tabla 1] Las concentraciones de compuesto de prueba probados

	Ensayo	Intervalo de concentraciones
Unión	hDAT (transportador de dopamina humano)	21,6 nM-100 $\mu$ M
	hSERT (transportador de serotonina humano)	21,6 nM-100 $\mu$ M
	hNET (transportador de norepinefrina humano)	21,6 nM-10 $\mu$ M
Captación	hDAT (transportador de dopamina humano)	31,6 nM-10 $\mu$ M
	hSERT (transportador de serotonina humano)	31,6 nM-100 $\mu$ M
	hNET (transportador de norepinefrina humano)	31,6 nM-100 $\mu$ M

#### **Inhibición de la unión de radioligandos de [<sup>125</sup>I]RTI-55 a hDAT, hSERT o hNET en células clonales:**

**[0090]** Preparación de células: se cultivan células HEK293 (American Type Culture Collection, ATCC) que expresan insertos de hDAT, hSERT o hNET hasta 80% de confluencia en placas de cultivo de tejido de 150 mm de diámetro en

un medio de CO<sub>2</sub> humidificado al 10% a 37°C y se sirven como la fuente de tejido. Las células HEK-hDAT y HEK-hSERT se incubaron en medio de Eagle modificado por Dulbecco suplementado con suero bovino fetal al 5%, suero bovino de ternero al 5%, 0,05 U de penicilina/estreptomicina y puromicina (2 µg/ml). Las células HEK-hNET se incubaron en medio de Eagle modificado por Dulbecco suplementado con suero bovino fetal al 10%, 0,05 U de penicilina/estreptomicina y geneticina (300 µg/ml). Las membranas celulares se preparan como de la siguiente manera. Se vierte medio fuera de la placa y la placa se lava con 10 ml de solución salina tamponada con fosfato libre de calcio y magnesio. Se añade tampón de lisis (10 ml; HEPES 2 mM con EDTA 1 mM). Después de 10 min, las células se raspan de las placas, se vierten en tubos de centrifuga y se centrifugan a 30.000 xg durante 20 min. Se extrae el líquido sobrenadante, y el sedimento se resuspende en 12-32 ml de sacarosa 0,32 M usando un Polytron a nivel 7 durante 10 s. El volumen de resuspensión depende de la densidad de sitios de unión dentro de una línea celular y se elige para reflejar la unión del 10% o menos de la radiactividad total.

**[0091] Condiciones de ensayo:** Cada tubo de ensayo contiene 50 µl de preparación de membrana (aproximadamente 10-15 µg de proteína; descrito anteriormente), 25 µl de compuesto de prueba, compuesto utilizado para definir la unión no específica (mazindol o imipramina), y/o tampón (Krebs-HEPES, pH 7,4; NaCl 122 mM, CaCl<sub>2</sub> 2,5 mM, MgSO<sub>4</sub> 1,2 mM, pargilina 10 µM, tropolona 100 µM, glucosa al 0,2% y ácido ascórbico al 0,02%, tamponado con HEPES 25 mM, 25 µl de [<sup>125</sup>I]RTI-55 ((-)-2β-carbometoxi-3β-(4-yodofenil)tropano, iometopano; 40-80 pM de concentración final) y tampón adicional (Krebs-HEPES) suficiente para llevar hasta el volumen final a 250 µl. Las membranas se incuban previamente con compuesto de prueba durante 10 minutos a 25°C antes de la adición de [<sup>125</sup>I]RTI-55. Los tubos de ensayo se incuban a 25°C durante 90 min. La unión se termina por filtración sobre filtros GF/C usando un recolector de células de 96 pocillos Tomtec. Los filtros se lavan durante seis segundos con solución salina enfriada con hielo. Se añade líquido de centelleo a cada cuadrado y se determina la radiactividad restante en el filtro usando un lector de placas µ o β Wallac. La unión específica se define como la diferencia en la unión observada en presencia y ausencia de mazindol 5 µM (HEK-hDAT y HEK-hNET) o imipramina 5 µM (HEK-hSERT). Se llevan a cabo dos o tres experimentos independientes de competición con determinaciones por duplicado. Se usa GraphPad Prism para analizar los datos resultantes, con valores de IC<sub>50</sub> convertidos en valores K<sub>i</sub> usando la ecuación de Cheng-Prusoff (K<sub>i</sub> = IC<sub>50</sub>/(1 + ([RTI-55]/K<sub>d</sub> RTI-55))).

#### **Ensayo de filtración para la inhibición de la recaptación de [<sup>3</sup>H]neurotransmisor en células HEK293 que expresan transportadores de aminas biogénicas recombinantes:**

**[0092] Preparación de células:** Las células se cultivan hasta la confluencia tal como se describe anteriormente. El medio se extrae y las células se lavan dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) a temperatura ambiente. Después de la adición de 3 ml de tampón de Krebs-HEPES (preparación descrita anteriormente), las placas se calientan en un baño de agua a 25°C durante 5 min. Las células se raspan suavemente y después se trituran con una pipeta. Se combinan las células de múltiples placas. Una placa proporciona células suficientes para 48 pocillos, que es lo que se requiere para generar datos sobre dos curvas completas para los compuestos de prueba.

**[0093] Condiciones de ensayo de inhibición de la captación:** El ensayo se lleva a cabo en 96 viales de 1 ml. Se añaden a viales Krebs-HEPES (350 µl) y compuestos de prueba, los compuestos utilizados para definir la captación no específica, o tampón (50 µl) y se colocan en un baño de agua a 25°C. La captación específica se define como la diferencia en la captación observada en presencia y ausencia de mazindol 5 µM (HEK-hDAT y HEK-hNET) o imipramina 5 µM (HEK-hSERT). Se añaden células (50 µl) y se preincuban con los compuestos de prueba durante 10 min. El ensayo se inicia mediante la adición de [<sup>3</sup>H]dopamina, [<sup>3</sup>H]serotonina, o [<sup>3</sup>H]norepinefrina (50 µl, 20 nM de concentración final). La filtración a través de filtros GF/C Whatman previamente empapados en polietilimina al 0,05% (p/v) se utiliza para terminar la captación después de 10 min. Las IC<sub>50</sub> se calculan aplicando el programa GraphPad Prism para triplicar las curvas compuestas de 6 concentraciones de fármaco cada una. Se realizan dos o tres determinaciones independientes de cada curva.

#### **(Resultados)**

**[0094]** El compuesto de prueba se ensayó para determinar sus efectos sobre la unión a radioligando ([<sup>125</sup>I] RTI-55) a y la captación de [<sup>3</sup>H]dopamina por células HEK que expresan eDNA para el transportador de dopamina humano (células HEK-hDAT), sus efectos sobre la unión a radioligando ([<sup>125</sup>I] RTI-55) y la captación de [<sup>3</sup>H]serotonina por células HEK que expresan eDNA para el transportador de serotonina humano (células HEK-hSERT), y sus efectos sobre la unión a radioligando ([<sup>125</sup>I]RTI-55) y la captación de [<sup>3</sup>H]norepinefrina por células HEK que expresan EDNA para el transportador de norepinefrina humano (células HEK-hNET).

**[0095]** En las células HEK-hDAT, la afinidad del compuesto para el sitio de unión fue menor que la afinidad de la cocaína, el compuesto estándar, para el mismo o mismos sitios. El valor de K<sub>i</sub> para el desplazamiento de [<sup>125</sup>I]RTI-55 por el compuesto de prueba fue de 14.200 nM, y el valor de K<sub>i</sub> para el desplazamiento por la cocaína de la unión a [<sup>125</sup>I]RTI-55 fue de 236 nM. En los ensayos de captación, el compuesto de prueba fue menos potente en el bloqueo de la captación de [<sup>3</sup>H]dopamina, con un valor de IC<sub>50</sub> de 2.900 nM, en comparación con la potencia de la cocaína (IC<sub>50</sub> = 385 nM). Un coeficiente de Hill que no sea uno sugiere complejas interacciones con los sitios de unión o de captación.

5 **[0096]** En las células HEK-hSERT, la afinidad del compuesto por el sitio de unión fue menor que la afinidad de la cocaína, el compuesto estándar, para el mismo o mismos sitios. El valor de  $K_i$  para el desplazamiento de [ $^{125}$ I]RTI-55 por el compuesto de prueba fue de 81.500 nM, y el valor de  $K_i$  para el desplazamiento por la cocaína de la unión a [ $^{125}$ I]RTI-55 fue de 361 nM. En los ensayos de captación de 31.827 fue menos potente en el bloqueo de la captación de [ $^3$ H]serotonina, con un valor de  $IC_{50}$  mayor de 100  $\mu$ M, en comparación con la potencia de la cocaína ( $IC_{50}$  = 355 nM).

10 **[0097]** En las células HEK-hNET, la afinidad del compuesto por el sitio de unión fue menor que la afinidad de la cocaína, el compuesto estándar, para el mismo o mismos sitios. El valor de  $K_i$  para el desplazamiento del compuesto de prueba [ $^{125}$ I]RTI-55 fue de 3.700 nM, y el valor de  $K_i$  para el desplazamiento por la cocaína de la unión a [ $^{125}$ I]RTI-55 fue 505 nM. En los ensayos de captación, el compuesto de prueba fue menos potente en el bloqueo de la captación de [ $^3$ H]norepinefrina, con un valor de  $IC_{50}$  de 4.400 nM, en comparación con la potencia de la cocaína ( $IC_{50}$  = 194 nM).

**[0098]** Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente Tabla 2:

15 [Tabla 2] Efectos de compuesto de prueba en células HEK-hDAT, HEK-hSERT y HEK-hNET

Células HEK-hDAT	Compuesto de prueba	Cocaína
$K_i$ de unión a [ $^{125}$ I]RTI-55 (nM)	14.200 $\pm$ 3.500	236 $\pm$ 58
coeficiente de Hill	-0,77 $\pm$ 0,12	-0,83 $\pm$ 0,04
$IC_{50}$ de captación de [ $^3$ H]dopamina (nM)	2.900 $\pm$ 920	385 $\pm$ 54
Células HEK-hSERT	Compuesto de prueba	Cocaína
$K_i$ de unión a [ $^{125}$ I]RTI-55 (nM)	81.500 $\pm$ 2.900	361 $\pm$ 65
coeficiente de Hill	-2,28 $\pm$ 0,05	-0,77 $\pm$ 0,04
$IC_{50}$ de captación de [ $^3$ H]serotonina (nM)	> 100 $\mu$ M	355 $\pm$ 39
Células HEK-hNET	Compuesto de prueba	Cocaína
$K_i$ de unión a [ $^{125}$ I]RTI-55 (nM)	3.700 $\pm$ 1.000	505 $\pm$ 67
coeficiente de Hill	1,45 $\pm$ 0,34	-0,67 $\pm$ 0,07
$IC_{50}$ de captación de [ $^3$ H]NE (nM)	4.400 $\pm$ 1.100	194 $\pm$ 29

20 **[0099]** Los números representan los promedios  $\pm$  SEM de al menos tres experimentos independientes, cada uno realizado con determinaciones por duplicado (para los ensayos de unión) o triplicado (para los ensayos de captación). Cuando la  $K_i$  o la  $IC_{50}$  para el compuesto de prueba es mayor que 10  $\mu$ M, sólo se llevan a cabo dos experimentos y se describe ningún error estándar.

EJEMPLO 2

25 **[0100]** El compuesto de prueba administrado a 10, 30 y 100 mg/kg por vía subcutánea (SC) se evaluó para determinar la influencia en la actividad espontánea de los ratones de tipo salvaje y ratones homocigotos mutantes knockout del transportador de dopamina (KO). El compuesto de prueba redujo selectivamente la actividad de los ratones KO de una manera dependiente de la dosis, lo que sugiere que el compuesto de prueba fue muy eficaz en la reducción de la actividad hipermotora en ratones KO de transportador de dopamina.

30 **(Procedimientos)**

35 **[0101]** Se ensayaron ratones machos y hembra de tipo salvaje y homocigotos mutantes KO de transportador de dopamina (n ~ 10 ratones/genotipo/agente; producidos por recombinación homóloga in vivo y criados en la Duke University Medical Center, Durham, NC) para determinar la actividad espontánea en el campo abierto después de una única inyección de vehículo o compuesto. Los ratones se colocaron en el campo abierto durante 30 min y se administraron SC el vehículo (agua estéril), 2 mg/kg de anfetamina, o tres concentraciones del compuesto de prueba (10, 30, 100 mg/kg). Todos los fármacos se administraron en un volumen de 5 ml/kg. Los animales fueron devueltos al campo abierto durante 90 min adicionales. La actividad espontánea se evaluó en un aparato de Omnitech Digiscan automatizado (Accuscan Instruments, Columbus, OH). La actividad se sumó a intervalos de 5 min durante el período de 2 h de la prueba. La actividad o locomoción horizontal se midió en términos de la distancia total recorrida en cm, la actividad vertical o disposición sobre dos patas se expresó en términos de los números totales de roturas de las barras verticales, y la estereotipia se cuantificó en términos de roturas repetitivas de una barra o barras determinadas intervalos de menos de 1 s. Para los análisis, se utilizaron 10 ratones WT y 10 ratones KO en cada uno de los grupos de tratamiento con aproximadamente el mismo número de machos y hembras asignados a cada grupo. Los datos fueron analizados mediante los programas de Statistical Package for Social Sciences (versión 11.0 para Windows; Ciencia SPSS, Chicago, IL). Los resultados para cada variable dependiente se analizaron mediante análisis repetidos de la varianza (RMANOVA) para los efectos dentro de los sujetos (diferencias entre los grupos en el tiempo) y los

efectos entre sujetos (pruebas de los efectos principales e interacciones). Se utilizaron comparaciones por parejas corregida por Bonferroni como las pruebas post-hoc. Una  $p < 0,05$  se consideró significativo.

**(Resultados)**

5 **[0102]** Línea de base: los ratones KO mostraron mayores niveles de actividad locomotora, de disposición sobre dos patas y estereotípicas en comparación con los ratones WT.

10 **[0103]** Tratamiento con fármacos: La anfetamina (AMPH) a 2 mg/kg SC aumentó la actividad locomotora, la disposición sobre dos patas y las actividades estereotípicas en ratones WT y las disminuyó en los animales KO con relación a los respectivos vehículos de control. El compuesto de prueba redujo las actividades de una manera dependiente de la dosis y la dosis de 100 mg/kg suprimió las actividades más eficientemente que la anfetamina. Por favor, véase la figura representativa a continuación para la actividad locomotora (distancia recorrida en cm) disminuida durante el período después de la inyección de 90 min para la anfetamina (AMPH) y el compuesto de prueba. El comportamiento de disposición sobre dos patas y el comportamiento estereotipado mostraron resultados similares.

15 **[0104]** Los resultados obtenidos se muestran en la figura 1.

EJEMPLO 3

20 **[0105]** El compuesto de prueba (O-carbamoil-(D)-fenilalaninol) administrado a 30 mg/kg por vía intraperitoneal (IP) aumentó significativamente la latencia de retirada de la pata a un estímulo térmico en ratas con ligadura del nervio ciático. Estos datos sugieren que el compuesto de prueba muestra propiedades hiperalgésicas antitérmicas.

25 **(Procedimientos)**

30 **[0106]** Se anestesiaron inicialmente ratas Sprague-Dawley adultas jóvenes macho (CD (SD) IGS, 150-200 g) con isoflurano en O<sub>2</sub> mediante una máscara y se realizó el procedimiento quirúrgico de acuerdo con el procedimiento descrito por Bennett y Xie (1988). Brevemente, los nervios ciáticos derechos se ataron ligeramente usando ligaduras. Todos los experimentos se llevaron a cabo de acuerdo con las directrices de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor. Las pruebas de comportamiento se realizaron por lo menos 14 días después de la operación.

35 **[0107]** El compuesto de prueba se disolvió en solución salina y se administró por vía intraperitoneal a 30 mg/kg a los animales en un volumen de 3 ml/kg de peso corporal.

40 **[0108]** Para probar la hiperalgesia térmica, se determinó la respuesta térmica mediante la latencia de retirada de la pata trasera, utilizando un probador plantar (UGO BASILE, Italia), y un procedimiento modificado de Hargreaves et al. (1988). Las ratas se dejaron aclimatar dentro de cajas de plástico en una placa de vidrio transparente mantenida a temperatura ambiente. Se controló una fuente de calor radiante (intensidad 90) con un temporizador y enfocada sobre la superficie plantar de la pata trasera derecha de la rata que abarca la piel lampiña. La retirada de la pata detuvo la fuente de calor y el temporizador. Se utilizó un corte máximo de 30 s para prevenir el daño tisular. Las ratas se evaluaron para la predosis de la hiperalgesia térmica (0 h) y a las 1, 4 y 8 horas después de la administración de 30 mg/kg del compuesto de prueba.

45 **[0109]** Los datos se expresan como media  $\pm$  error estándar del promedio (SEM). Los valores de signos de comportamiento de dolor neuropático en diversos puntos temporales postoperatorios se compararon con los del período de control preoperatorio por un análisis de varianza de una vía de medición repetida (seguido de la prueba post-hoc de Dunnett). Los valores de P inferiores a 0,05 se consideraron significativos.

50 **(Resultados)**

55 **[0110]** Los efectos hiperalgésicos antitérmicos del compuesto de prueba en las ratas con lesión nerviosa se muestran en la Tabla 2 a continuación. El compuesto de prueba, administrado por vía intraperitoneal a ratas, aumentó significativamente la latencia de retirada de la pata a los estímulos térmicos nocivos en comparación con la latencia de retirada antes de la inyección (0 h) a 30 mg/kg, IP. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente Tabla 3.

[Tabla 3] Efectos hiperalgésicos antitérmicos (latencia promedio de retirada de la pata en segundos) del compuesto de prueba

Dosis del fármaco (mg/kg, IP)		Tiempo después de la inyección			
		0 h	1 h	4 h	8 h
Compuesto de prueba (30, n = 6)	de	5,17 $\pm$ 0,27	6,33 $\pm$ 0,14** (22,3%@)	6,06 $\pm$ 0,21* (17,2%)	5,63 $\pm$ 0,16 (8,8%)

60 **[0111]** Los datos se expresan como la latencia promedio de retirada de la pata (s)  $\pm$  SEM

\* P < 0,05, \*\* P < 0,01 vs. latencia de retirada de la pata (s) a 0 h

@% de antagonismo :  $\left[ \left( \frac{\text{latencia de retirada de la pata (s)}}{\text{latencia de retirada de la pata (s) a 0 h}-1} \right) \right] \times 100$

#### 5 EJEMPLO 4

[0112] Los efectos del compuesto de prueba (50-150 mg/kg, PO en varios parámetros del sueño se evaluaron en 8 ratones narcolépticos con células con hipocretina extirpadas (transgénico prepororexina/ataxina-3) y sus ratones de la misma camada de tipo salvaje, y los efectos se compararon con los de modafinilo, un compuesto promotor del despertar de referencia. El compuesto de prueba mostró un aumento significativo de episodios de vigilia en tanto ratones de tipo salvaje como en ratones narcolépticos y fue capaz de normalizar los patrones de sueño de los ratones narcolépticos.

#### 15 (Procedimientos)

[0113] La señal del polígrafo (EEG (electroencefalografía) y EMG (electromiografía)) se capturó con SleepSign (Kissei Comtech), y la fase del sueño se puntuó visualmente con un periodo de 10 s para la vigilia, sueño no REM y sueño REM. Los criterios de puntuación son: la vigilia se caracteriza por una frecuencia mixta desincronizada de baja amplitud (> 4 Hz) EEG y actividad EMG alta. La onda alfa rítmica (8-9 Hz) (con altas actividades EMG) también puede aparecer. No REM se caracteriza por baja frecuencia sincronizada de alta amplitud (0,25-4 Hz) con actividad EMG reducida (en comparación con el estado de vigilia). La actividad de EEG en el sueño REM es similar a la de la vigilia con ondas de baja amplitud de frecuencia mixta desincronizada. La onda rítmica alfa (8-9 Hz) con una reducción de las actividades de EMG también puede aparecer. La actividad EEG durante el sueño REM se reduce aún más y en muchos casos, está completamente ausente. Algunos espasmos musculares pueden ser evidentes en la trazado de EMG durante el sueño REM.

[0114] Se administraron por vía oral tres dosis de fármaco del compuesto de prueba (50, 100 y 150 mg/kg PO) más vehículo a ZT 2 (tiempo Zeitgeber: 2 horas después de la luz encendida) o ZT14 (tiempo Zeitgeber: 2 horas después de la luz apagada) y se monitorizaron los efectos sobre el sueño durante 6 horas después de la administración del fármaco (se recogieron los datos del sueño durante 30 horas después de la inyección del fármaco y están disponibles para su posterior análisis). Las dosis de modafinilo fueron 50 y 200 mg/kg PO (más vehículo), y el modafinilo también se administró a ZT 2 y ZT14.

[0115] Si las señales de polígrafo de algunos ratones no fueron suficientes para puntuar la etapa de sueño con precisión (especialmente una mala EMG), se excluyeron los datos de estos animales, y se incluyeron un mínimo de 5 animales (a excepción de la dosis más alta del compuesto de prueba en ratones de tipo salvaje en un período oscuro, n = 4) para el análisis de datos y el número de animales se indicaron en las figuras.

[0116] Se analizaron los efectos del compuesto de prueba y el modafinilo en la cantidad de estado de vigilia, sueño no REM, sueño REM (segundos acumulativos), número de episodios para cada etapa de sueño durante 6 horas, tiempo promedio (segundos) de cada episodio de vigilia/sueño, en cada animal y la media de cada parámetro se calculó en cada genotipo. Los efectos de los compuestos sobre la cantidad de vigilia y sueño son útiles para evaluar la potencia de inducción de la vigilia, y el número de episodios para cada etapa del sueño y el tiempo promedio de cada episodio de vigilia/sueño son parámetros para la evaluación de la fragmentación del sueño. La anfetamina y el modafinilo, dos compuestos principales de inducción de la vigilia utilizados actualmente para el tratamiento de EDS asociado con diversas etiologías (narcolepsia, hipersomnia idiopática y EDS secundario), son conocidos por aumentar el tiempo de vigilia y prolongar el tiempo del episodio de vigilia en condiciones normales y EDS.

[0117] Con los análisis de estos datos, se evaluaron los efectos de inducción de la vigilia y efectos terapéuticos del compuesto de prueba en la narcolepsia, y los efectos se compararon con los de modafinilo. Una comparación de los efectos entre ratones deficientes en hipocretina y ratones de tipo salvaje es muy útil para determinar si la inducción de la vigilia del compuesto de prueba depende de la disponibilidad de hipocretinas, y si hay un posible cambio en la sensibilidad de los mecanismos receptores del compuesto de prueba en ratones narcolépticos debido a la deficiencia de ligando a hipocretina.

#### 55 (Resultados)

##### Efectos sobre el sueño durante el período de descanso:

[0118] Se observaron efectos inductores de la vigilia muy potentes de compuesto de prueba en ratones de tipo salvaje y narcolépticos deficientes en hipocretina. Los efectos fueron dependientes de la dosis y las administraciones de 50, 100, 150 mg/kg PO del compuesto de prueba indujeron una vigilia continua en la mayor parte de los ratones de tipo salvaje y narcolépticos durante un máximo de 3, 4 y 5 horas, respectivamente. Durante este período, el sueño no REM y el sueño REM fueron completamente suprimidos. No hubo patrones de EEG anormales después de la administración del compuesto de prueba, y el sueño que tuvo lugar después de la vigilia prolongada fue normal mediante las evaluaciones poligráficas.

5 **[0119]** En cambio, los efectos de inducción de la vigilia del modafinilo fueron modestos, y el efecto de inducción de la vigilia de 200 mg/kg de modafinilo corresponde aproximadamente a 50 mg/kg del compuesto de prueba. Sin embargo, el modafinilo no redujo fuertemente el sueño REM después de la administración de 50 mg/kg del compuesto de prueba. Además, el compuesto de prueba redujo potentemente el sueño REM, y esto contrasta con los efectos del modafinilo.

**Efectos sobre el sueño durante el período activo:**

10 **[0120]** El mismo experimento se repitió mediante la administración de compuestos en el período activo. Durante el periodo activo, los ratones narcolépticos estuvieron más tiempo en el sueño que los ratones de tipo salvaje. Los animales de tipo salvaje normalmente permanecieron despiertos durante casi tres horas después de la administración del vehículo. De manera similar a los efectos observados durante el período de luz, el compuesto de prueba aumentó de forma dependiente de la dosis la vigilia en ratones de tipo salvaje y narcolépticos. Los efectos de inducción de la  
 15 vigilia en ratones de tipo salvaje fueron, sin embargo, sutiles durante el período oscuro debido a la alta cantidad de vigilia en la línea de base, y sólo se observaron efectos pequeños. En cambio, se observaron efectos muy pronunciados de la inducción de la vigilia en ratones narcolépticos, y las cantidades de vigilia en estos ratones después de la administración de 100 y 150 mg/kg de compuesto de prueba llegaron a los niveles de los ratones de tipo salvaje, lo que sugiere que este compuesto normaliza la cantidad de sueño/vigilia de ratones narcolépticos. Del mismo modo,  
 20 se redujeron el sueño no REM y el sueño REM en ratones narcolépticos por el compuesto de prueba y las cantidades de sueño no REM y sueño REM también llegaron a los niveles de los ratones de tipo salvaje. Efectos similares, pero mucho más débiles, también se observaron después de la administración de modafinilo en estos ratones. Aunque el modafinilo aumenta de manera dependiente de la dosis la vigilia en ratones narcolépticos, la dosis alta de modafinilo (200 mg/kg) no llevó la cantidad de vigilia a la de los niveles de referencia de tipo salvaje.  
 25

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición farmacéutica para utilizar en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas o en la mejora de un síntoma asociado con el síndrome de piernas inquietas, en el que el síntoma asociado con el síndrome de piernas inquietas es uno o más seleccionados del grupo que consiste en las sensaciones en la parte inferior de las piernas, movimientos periódicos de las extremidades en el sueño (PLMS), sensación desagradable en las piernas, impulso para moverlas e inquietud, que comprende el carbamato de (R)-(beta-amino-bencenopropilo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo.
- 10 2. Composición farmacéutica para utilizar, según la reivindicación 1, en la que el carbamato de (R)-(beta-amino-bencenopropilo) es un enantiómero sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en la que predomina el enantiómero (R).
- 15 3. Composición farmacéutica para utilizar, según la reivindicación 2, en la que el enantiómero (R) predomina en aproximadamente el 98% o más.
- 20 4. Carbamato de (R)-(beta-amino-bencenopropilo) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas o en la mejora de un síntoma asociado con el síndrome de piernas inquietas, en el que el síntoma asociado con el síndrome de piernas inquietas es uno o más seleccionados del grupo que consiste en las sensaciones en la parte inferior de las piernas, movimientos periódicos de las extremidades en el sueño (PLMS), sensación desagradable en las piernas, impulso para moverlas e inquietud.
- 25 5. Carbamato de (R)-(beta-amino-bencenopropilo) para utilizar, según la reivindicación 4, en el que es un enantiómero sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en la que predomina el enantiómero (R).
6. Carbamato de (R)-(beta-amino-bencenopropilo) para utilizar, según la reivindicación 5, en el que el enantiómero (R) predomina en aproximadamente el 98% o más.

Figura 1

