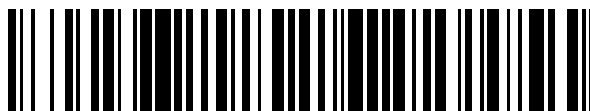


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 447 295**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2010 E 10828500 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2014 EP 2496228**

54 Título: **Métodos para el tratamiento del trastorno de déficit de atención/hiperactividad**

30 Prioridad:

06.11.2009 US 258780 P

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

11.03.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LEE, SUNG JAMES y
MELNICK, SUSAN MARIE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 447 295 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

Métodos para el tratamiento del trastorno de déficit de atención/hiperactividad

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un método de tratamiento del trastorno de déficit de atención/hiperactividad (ADHD). Más específicamente, la presente invención está dirigida a un método de uso de un compuesto de carbamato solo o en combinación con otros medicamentos, para el tratamiento del ADHD.

Antecedentes de la invención

10 El ADHD es un trastorno crónico del desarrollo caracterizado por problemas asociados con la atención, la inhibición de los estímulos irrelevantes, y/o que se enfocan muy intensamente en estímulos específicos hasta el punto que esto afecta la productividad en el trabajo o la escuela. Se ha encontrado que este trastorno está presente en 3% a 10% de los niños, y 1% a 6% de los adultos, y 50 - 66 % de los niños continúan afectados por problemas de ADHD al llegar a la adultez (Spencer et al., 2002; Daley, 2004). Los niños con ADHD tienen un alto riesgo de fumar cigarro y abusar de sustancias. Los niños que crecen con ADHD pueden enfrentar problemas académicos, disfunción social y baja autoestima.

15 El Manual de Diagnóstico y Estadística (DSM) IV define cinco subtipos: predominantemente hiperactivo/impulsivo en donde los pacientes muestran 6 o más síntomas de hiperactividad / impulsividad y menos de 6 síntomas de desatención; de tipo predominantemente desatento, con 6 o más síntomas de desatención y menos de 6 síntomas de hiperactividad / impulsividad; ADHD combinado con 6 o más síntomas de hiperactividad / impulsividad y de desatención; remisión parcial, en donde el paciente cumple con los criterios previos pero actualmente solo muestra algunos síntomas de deterioro; y ADHD no bien especificado, en donde el paciente actualmente no cumple con los criterios completos y no es claro qué criterios reunía en el pasado (Murphy y Adler, 2004). Las complicaciones del diagnóstico, especialmente de los adultos, incluyen que no existe prueba diagnóstica para ADHD, otras afecciones concurrentes, se requiere un juicio clínico subjetivo para determinar la interferencia de por lo menos 2 áreas de la vida, y puede no ser posible establecer el inicio en la niñez. Las afecciones que pueden o bien imitar los síntomas de ADHD o que son concurrentes con ADHD incluyen trastorno de la conducta, trastorno desafiante de oposición, trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad, trastorno bipolar, incapacidades de aprendizaje y abuso de sustancias (Spencer et al., 2002; Daley, 2004).

20 No existe una etiología individual claramente definida del ADHD. La patofisiología del ADHD puede ser afectada por factores de riesgo genéticos, prenatales y perinatales, y déficits neurobiológicos. La exposición al alcohol y al cigarrillo aumenta el riesgo junto con un 75% de componente genético (Spencer et al., 2002). Se ha documentado que las áreas del cerebro implicadas en la atención, que incluyen la corteza prefrontal en donde predominan los receptores de dopamina y norepinefrina, son más pequeñas y menos activas en los pacientes de ADHD en comparación con los controles, implicando a las catecolaminas dopamina y norepinefrina (Spencer et al., 2002; Grund et al., 2006; Rader et al., 2009).

25 El tratamiento de ADHD ha sido principalmente con medicación estimulante que incluye metilfenidato, dextroanfetamina y mezclas de estimulantes, como tratamiento de primera línea (Rader et al., 2009). Los medicamentos estimulantes no necesariamente duran por 24 horas, incluso con las formulaciones de liberación prolongada. Por lo tanto, es necesario tomar los estimulantes dos o tres veces al día, lo que conduce a problemas de acatamiento de la dosificación (Daughton y Kratochvil, 2009). Sin embargo, el acatamiento mejora con las formulaciones de liberación prolongada reduciendo el estigma de tomar medicamentos en la escuela, pero los efectos secundarios continúan hasta ya tarde en el día, y tienden a ser costosos. Los estimulantes tienen el potencial del abuso y pueden no ser ideales para afecciones concurrentes que incluyen trastornos de tics (Spencer et al., 2002). Además, existe la necesidad de hacer seguimiento a los niños por el impacto de la medicación estimulante sobre el crecimiento (Daley, 2004) y los cambios de presión sanguínea y de ritmo cardiaco (Daughton y Kratochvil, 2009). Otros efectos secundarios incluyen supresión del apetito, pérdida de peso, dolor abdominal, cefalea, irritabilidad, efectos cardiovasculares, insomnio, irritación de la piel y salpullido (Rader et al., 2009).

30 Los tratamientos no estimulantes también han sido efectivos, con la ventaja de mayor duración de uso, menos potencial de abuso y tratamiento de afecciones concurrentes con respecto a los medicamentos estimulantes (Daley, 2004). La atomoxetina, considerada un tratamiento de segunda línea, muestra alta selectividad por el transportador presináptico norepinefrina y es prometedor en niños y en adultos con ADHD con efectos terapéuticos de larga duración y menor potencial de abuso (Rader et al., 2009; Daughton y Kratochvil, 2009). Sin embargo, la eficacia lograda con atomoxetina no llegó al nivel de los estimulantes. Además, el inicio de la eficacia es gradual y existe el riesgo de ideas suicidas, ictericia e interacción potencial con los substratos de CYP 2D6.

Los tratamientos de tercera línea incluyen antidepresivos tricíclicos, bupropión y agonistas de alfa₂ (Rader et al.,

2009). Los antidepresivos tricíclicos con acciones sobre la recaptación de catecolamina han sido prescritos para ADHD, pero la acción de la TCA no es selectiva y los efectos adversos incluyen sequedad de la boca, cambios de la presión sanguínea, ganancia de peso, retraso de la conducción cardíaca y constipación. El bupropión, antidepresivo con efectos agonistas de dopamina y norepinefrina, parece ser efectivo en el ADHD, pero existe un riesgo más alto de ataques inducidos por el fármaco, aunque con niveles de dosis más altas, historial previo de ataques y trastornos de la alimentación (Daley, 2004). Los efectos secundarios de los agonistas de alfa₂, clonidina y guanfacina, son somnolencia, mareo, sequedad de la boca e hipotensión ortostática, pero estos fármacos son útiles en pacientes con trastorno de la conducta y ayudan a contrarrestar el insomnio y la supresión del apetito causada por los estimulantes (Rader et al., 2009). Se han investigado los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para tratar el ADHD, pero los resultados de la eficacia no han sido prometedores (Spencer et al., 2002).

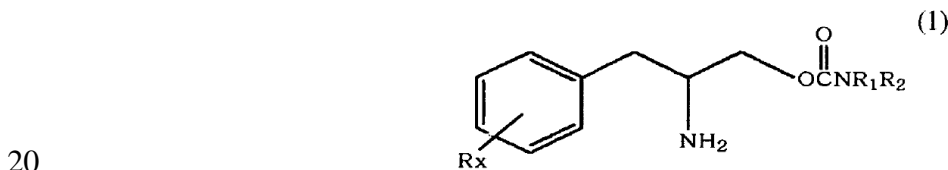
Divulgación de la invención

Problema técnico

Por lo tanto, en el tratamiento del ADHD existe la necesidad de mejorar la eficacia en el tratamiento de los síntomas hiperactividad / impulsividad y de desatención, con mayor acatamiento y un perfil de menos efectos adversos incluso el potencial de abuso.

Solución al problema

La presente invención está dirigida a un método de tratamiento del ADHD, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que tiene la Fórmula estructural (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero que requiera del tratamiento:



en donde:

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

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

R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes entre si y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arilo, arilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

30 R₁ y R₂ pueden estar unidos para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros, sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, grupos alquilo y arilo, en donde el compuesto heterocíclico comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno y 0 a 1 átomo de oxígeno, y los átomos de nitrógeno no están directamente conectados entre sí o con el átomo de oxígeno.

35 En otra forma de realización, la presente invención se refiere un método para mejorar los síntomas asociados con ADHD en un sujeto, que comprende la etapa de administrar a un sujeto que requiera de dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de realización adicional, la presente invención se refiere un método para aliviar o eliminar los efectos del ADHD en un sujeto, que comprende la etapa de administrar a un sujeto que requiera de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En una forma de realización adicional, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica para uso en el tratamiento del ADHD, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

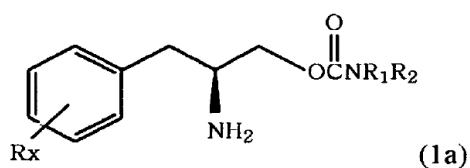
En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso en el

mejoramiento de los síntomas asociados con ADHD en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

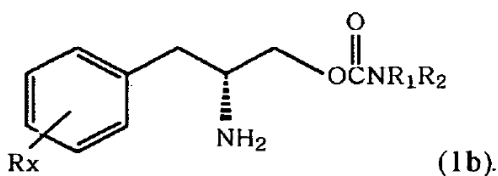
- 5 En una forma de realización adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso en el alivio o la eliminación de los síntomas del ADHD en un sujeto, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto que tiene la Fórmula estructural (1) es un enantiómero sustancialmente libre de otros enantiómeros, o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero del compuesto que tiene la Fórmula estructural (1). Un enantiómero predomina en una medida de aproximadamente 90% o mayor, de preferencia aproximadamente 98% o mayor.

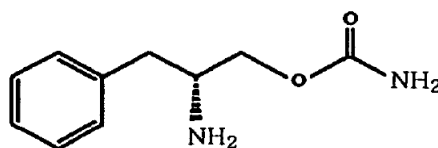
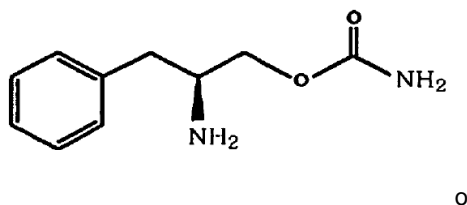
- 10 El enantiómero es el enantiómero (S) o (L) como el representado por la Fórmula estructural (1a), o el enantiómero (R) o (D) como el representado por la Fórmula estructural (1b):



o



- 15 Preferiblemente R_x , R_1 y R_2 se seleccionan todos de hidrógeno y x es 1, que se muestran en la siguiente Fórmula:



- 20 Las formas de realización de la invención incluyen un método para usar el enantiómero de Fórmula 1 sustancialmente libre de otros enantiómeros, es decir, el enantiómero de Fórmula 1b o una mezcla enantiomérica en donde predomina el enantiómero de Fórmula 1b (Nota: en la fórmula estructural de la Fórmula 1b más adelante, el grupo amino unido al carbono beta se proyecta hacia el plano del papel. Este es el enantiómero dextrorrotatorio (D) que es de configuración absoluta (R)).

Efectos ventajosos de la invención

- 25 La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que los fenil alquilamino carbamatos de Fórmula 1 expuestos arriba tienen propiedades farmacológicas novedosas y únicas. Se ha demostrado en varios modelos animales que estos compuestos tienen la capacidad para tratar el ADHD y de modificar los síntomas asociados con ADHD.

- 30 Aunque no está completamente entendido el mecanismo preciso de acción, se sabe que estos compuestos no actúan mediante los mismos mecanismos que la mayoría de los otros tratamientos conocidos para ADHD. Por estas

razones, los compuestos de Fórmula 1 son especialmente adecuados para ser usados como tratamiento único o adyuvante para ADHD, y para modificación de los síntomas asociados con ADHD.

Breve descripción de los dibujos

5 Figura 1: Efecto del compuesto de prueba sobre el porcentaje de precisión durante la fase II del entrenamiento inverso de una discriminación visual.

Figura 2: Efecto del compuesto de prueba sobre el número de sesiones requeridas para alcanzar los criterios en la fase II del entrenamiento inverso de una discriminación visual.

Figura 3: Efecto del compuesto de prueba y la anfetamina sobre la actividad locomotora.

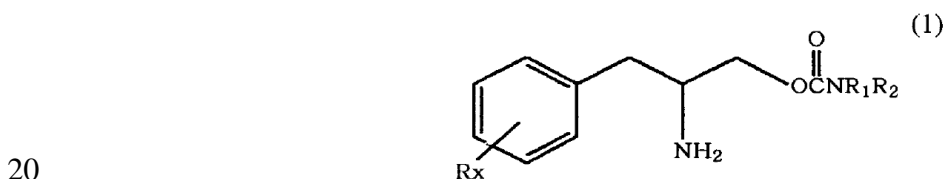
10 Figura 4: Efectos de la administración del compuesto de prueba o vehículo sobre las concentraciones extracelulares de dopamina en el estriado de ratas.

Figura 5: Efectos de la administración del compuesto de prueba o vehículo sobre las concentraciones extracelulares de norepinefrina en la corteza prefrontal de las ratas.

Mejor forma de llevar a cabo la invención

15 Estos y otros objetivos de la invención se entenderán más completamente a partir de la siguiente descripción de la invención, los dibujos de referencia anexos y las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención se refiere a un método de tratamiento de ADHD, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que tiene la Fórmula estructural (1), o enantiómeros, diastereómeros, racematos, o mezclas de los mismos, o hidratos, solvatos y sales y amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos, a un mamífero que requiera del tratamiento:



en donde:

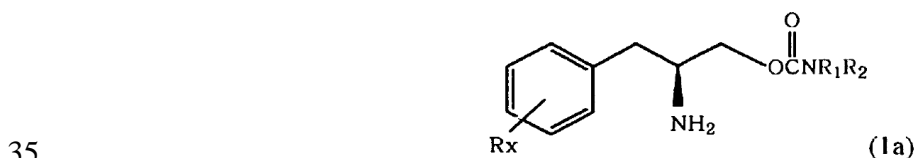
R se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno seleccionado de entre F, Cl, Br y I, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo nitro, hidroxilo, trifluorometilo y tioalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;

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

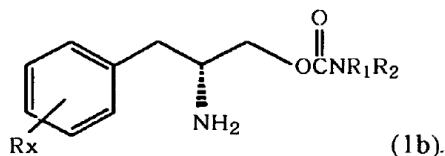
R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes entre si y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arilo, arilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

30 R₁ y R₂ pueden estar unidos para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros, sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, grupos alquilo y arilo, en donde el compuesto heterocíclico comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno y 0 a 1 átomo de oxígeno, y los átomos de nitrógeno no están directamente conectados entre sí o con el átomo de oxígeno.

El presente método también incluye el uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste de la Fórmula 1a o 1b, o enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de los mismos, o hidratos, solvatos y sales y amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos:



o

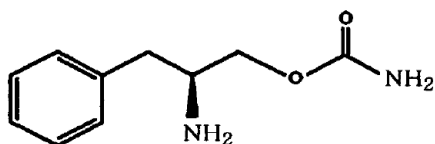


en donde R_x , R_1 y R_2 son los mismos definidos anteriormente.

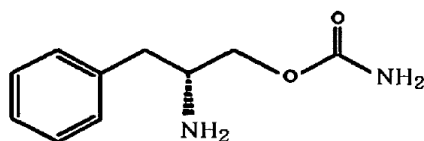
5 El presente método también incluye preferiblemente el uso del enantiómero D (o dextrorrotatorio) (de configuración absoluta R) seleccionado del grupo que consiste en los de Fórmula 1, o una mezcla enantiomérica de los mismos. En la Fórmula estructural 1b, el grupo amino unido al carbono beta se proyecta en el plano del papel. Este es el enantiómero dextrorrotatorio (D) que es de la configuración absoluta (R).

Preferiblemente, en la Fórmula estructural 1, R_x , R_1 y R_2 son hidrógeno, y x es 1, como se representa por medio de las siguientes Fórmulas estructurales:

10



o



15 El O-carbamoyl-(D)-fenilalaninol también se denomina monoclóhidrato del ácido (R)-(beta-amino-bencenopropil)carbamato. Para mezclas enantioméricas, en donde predomina el O-carbamoyl-(D)-fenilalaninol, preferiblemente, en una medida de aproximadamente el 90% o mayor, y más preferiblemente aproximadamente el 98% o mayor.

20 Los compuestos de Fórmula 1 se pueden sintetizar mediante métodos conocidos por una persona capacitada en el arte. Se han descrito y publicado algunos esquemas de reacción para sintetizar los compuestos de Fórmula (1): patente de los Estados Unidos No. 5.705.640, patente de los Estados Unidos No. 5.756.817, patente de los Estados Unidos No. 5.955.499, y patente de los Estados Unidos No. 6.140.532. Se han descrito y publicado detalles de los esquemas de reacción anteriores así como ejemplos representativos sobre la preparación de compuestos específicos: patente de los Estados Unidos No. 5.705.640, patente de los Estados Unidos No. 5.756.817, patente de los Estados Unidos No. 5.955.499, y patente de los Estados Unidos No. 6.140.532.

25 Las sales de los compuestos de Fórmula (1) se pueden producir tratando el compuesto con un ácido (HX) en un disolvente adecuado, o por medios bien conocidos para aquellos expertos en la materia.

30 A partir de la Fórmula estructural 1, es evidente que algunos de los compuestos de la invención tienen por lo menos uno y posiblemente más átomos de carbono asimétrico. Se pretende que la presente invención incluya dentro de su alcance las formas isoméricas estereoquímicamente puras de los compuestos así como sus racematos. Las formas isoméricas estereoquímicamente puras se pueden obtener mediante la aplicación de principios conocidos en el arte. Los diastereoisómeros se pueden separar mediante métodos de separación física tales como cristalización fraccionada y técnicas cromatográficas, y los enantiómeros se pueden separar unos de otros mediante la cristalización selectiva de las sales diastéricas con ácidos o bases ópticamente activos, o por medio de cromatografía quiral. También se pueden preparar sintéticamente estereoisómeros puros a partir de materiales de partida estereoquímicamente puros apropiados, o mediante el uso de reacciones estereoselectivas.

35 Durante cualquiera de los procesos de preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y / o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas de interés. Esto se puede lograr por medio de grupos de protección convencionales, como los que se describen 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 de protección se pueden remover en una etapa subsiguiente conveniente usando métodos conocidos en el estado del arte.

5 La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que los fenilalquilamino carbamatos de la Fórmula 1 discutidos anteriormente tienen propiedades farmacológicas novedosas y únicas. Se ha demostrado en varios modelos animales que estos compuestos tienen la capacidad de tratar el ADHD y de modificar los síntomas asociados con el ADHD.

10 Aunque el mecanismo de acción preciso no está completamente entendido, se sabe que estos compuestos no actúan mediante los mismos mecanismos que la mayoría de los otros tratamientos conocidos para los ADHD. Por estas razones, los compuestos de Fórmula 1 son especialmente adecuados para ser usados como tratamiento único o adyuvante para ADHD, y para modificación de los síntomas asociados con ADHD.

Por lo tanto, estos compuestos se pueden usar con seguridad, solos o en combinación con otros medicamentos útiles, para proporcionar una mayor eficacia y reducir los efectos secundarios debido a que se pueden usar dosis más pequeñas de cada fármaco.

15 En un aspecto, esta invención se refiere a métodos para el tratamiento de sujetos que padecen de ADHD; comprendiendo el método el suministro al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos de carbamato de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 En otro aspecto, esta invención también proporciona un método para disminuir, inhibir o eliminar los síntomas de ADHD, que incluyen síntomas de hiperactividad / impulsividad y de desatención en un sujeto que padece de ADHD, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de los compuestos de carbamato de la invención para disminuir, inhibir o eliminar dichos síntomas.

Definiciones

Por conveniencia, se recogen aquí algunos términos empleados en la memoria descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones anexas.

25 Se entiende que esta invención no se limita a la metodología particular, protocolos, especies animales o géneros, y reactivos descritos, y por lo tanto pueden variar. También se entiende que la terminología usada en la presente invención únicamente tiene el propósito de describir formas de realización particulares, y no se pretende limitar el alcance de la presente invención, que estará limitado únicamente por las reivindicaciones anexas.

30 Como se usa aquí, el término "sujeto" se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, y más preferiblemente un humano tanto masculino como femenino que es el objeto del tratamiento, observación o experimentación.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa aquí, significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema de tejido, animal o humano, que es buscado por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro tipo de médico, que incluye el alivio de uno o más de los signos o síntomas de la enfermedad o trastorno que está siendo tratado.

35 El término "cantidad profilácticamente efectiva" pretende dar a entender aquella cantidad de un compuesto farmacéutico que evitará o reducirá el riesgo de ocurrencia del evento biológico o médico que busca ser evitado, de un tejido, sistema, animal o humano, por parte de un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro tipo de médico.

40 El término "sales farmacéuticamente aceptables" significa las sales no tóxicas de los compuestos empleados en esta invención, que se preparan generalmente haciendo reaccionar el ácido libre con una base orgánica o inorgánica adecuada. Los ejemplos de tales sales incluyen, pero sin limitarse a, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicililarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato, palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro, valerato.

50 Por lo tanto, el término "un paciente que requiera de tratamiento", como se usa aquí se refiere a cualquier sujeto o paciente que actualmente tiene, o que puede desarrollar cualquiera de los síndromes o trastornos anteriormente mencionados, incluyendo cualquier trastorno de la conducta que puede ser tratado con medicamentos

antidepresivos, o cualquier otro trastorno en el que la condición clínica actual del paciente o el pronóstico se puedan beneficiar de la administración de uno o más compuestos de Fórmula (1), solos o en combinación con otra intervención terapéutica que incluye, pero sin limitarse a, otro medicamento.

5 El término “tratar” o “tratamiento”, como se usa aquí, se refiere a cualquier indicio de éxito en la prevención o alivio de una lesión, patología o condición de ADHD y modificación de los síntomas de ADHD, que incluyen cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como abatimiento; remisión; disminución de los síntomas, o hacer que la lesión, patología o afección sea más tolerable para el paciente; a la reducción de la velocidad de degeneración o declinación o empeoramiento de la enfermedad; hacer el punto final de empeoramiento menos debilitante; o mejorar el bienestar físico o mental del sujeto. El tratamiento o alivio de los síntomas se puede basar en parámetros objetivos o subjetivos; incluyendo los resultados de un examen físico, examen neurológico y/o evaluación psiquiátrica. Por lo tanto, el término “tratar” o “tratamiento” incluye la administración de los compuestos o agentes de la presente invención para el tratamiento de cualquier forma de ADHD, tanto en hombres como en mujeres. En algunos casos, el tratamiento con los compuestos de la presente invención se hará en combinación con otros compuestos para prevenir, inhibir o detener el avance del ADHD.

15 El término “efecto terapéutico”, como se usa aquí, se refiere al mejoramiento efectivo o a la reducción de los síntomas de ADHD. El término “una cantidad terapéuticamente efectiva”, como se usa aquí, significa una cantidad suficiente de uno o más de los compuestos de la invención para producir un efecto terapéutico, como se definió anteriormente, en un sujeto o paciente que requiera de dicho tratamiento de ADHD.

20 Los términos “sujeto” o “paciente” se usan aquí en forma intercambiable, y como se usan aquí significan cualquier mamífero incluyendo, pero sin limitarse a, seres humanos, incluso un paciente o sujeto humano al que se le pueden administrar las composiciones de la invención. El término mamíferos incluye pacientes humanos, tanto hombres como mujeres, y primates no humanos, así como también animales experimentales tales como conejos, ratas y ratones, y otros animales.

25 Los métodos para determinar las dosis terapéutica y profilácticamente efectivas para la presente composición farmacéutica son conocidos. Por ejemplo, se puede emplear el compuesto en una dosis diaria en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a 400 mg, usualmente en un régimen de 1 a 2 veces al día, para un humano adulto promedio. Sin embargo, la cantidad efectiva puede variar dependiendo del compuesto particular usado, la forma de administración, la concentración de la preparación, y el avance de la condición de la enfermedad. Además, será necesario ajustar las dosis por los factores asociados con el paciente particular que está siendo tratado, incluyendo la edad, peso y dieta del paciente y el tiempo de administración.

35 El compuesto se puede administrar a un sujeto por cualquier vía de administración convencional que incluye, pero sin limitarse a, intravenosa, oral, subcutánea, intramuscular, intradérmica y parenteral. Dependiendo de la vía de administración, los compuestos de Fórmula (1) se pueden constituir en cualquier forma. Por ejemplo, las formas adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas tales como píldoras, cápsulas de gelatina, tabletas, pastillas para chupar, cápsulas (incluyendo, cada una, formulaciones de liberación inmediata, de liberación controlada y de 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, emulsiones y suspensiones estériles.

40 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se mezcla completamente uno o más compuestos de fórmula (1), o sales de los mismos, como el ingrediente activo, con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de elaboración de composiciones farmacéuticas. Los vehículos son excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, que incluyen, pero sin limitarse a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservadores, colorantes y recubrimientos. Para preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los vehículos farmacéuticos usuales.

45 Por ejemplo, para preparaciones orales líquidas, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes, etc.; para preparaciones orales sólidas, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegradores, etc. Para uso parenteral, el vehículo usualmente comprenderá agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos tales como auxiliares de solubilización o para conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión, etc.

55 Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma unitaria de dosis oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas se pueden recubrir con azúcar o con un recubrimiento entérico mediante técnicas estándares. Se pueden preparar supositorios, en cuyo caso se puede usar como vehículo manteca de cacao. Las tabletas o píldoras se pueden recubrir o bien pueden incluir en su preparación una forma de dosificación que produzca la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, las tabletas o las píldoras pueden incluir un componente de dosificación interna y uno de

5 dosificación externa, esta última en la forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes se pueden separar por medio de una capa entérica, que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos; tales materiales incluyen varios ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

El fármaco activo también se puede administrar en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas pequeñas de una sola lámina, vesículas grandes de una sola lámina y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

10 El fármaco activo también se puede suministrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los cuales se acoplan las moléculas del compuesto. Los fármacos activos también se pueden acoplar con polímeros solubles como vehículos farmacéuticos que pueden ser dirigidos. 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 palmitoilo. Además, el fármaco activo se puede acoplar con una clase de polímeros biodegradables, útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido 15 poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico, y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque entrelazados o anfipáticos de hidrogeles.

20 Preferiblemente, estas composiciones están en formas de dosis unitarias, tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosol con dosificador o atomizadores líquidos, gotas, ampollitas, dispositivos autoinyectores o supositorios, para administración por vía oral, parenteral, intranasal, sublingual, o rectal, o para administración por inhalación o insuflación.

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

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contendrán, por dosis unitaria, por ejemplo por tableta, cápsula, polvo, inyección, cucharadita, supositorio, etc., una cantidad del ingrediente activo necesaria para suministrar una dosis efectiva como se describe más arriba. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener, por unidad de dosis unitaria, aproximadamente desde 25 mg hasta 30 aproximadamente 400 mg del ingrediente activo. Preferiblemente, el intervalo es de aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 200 mg del ingrediente activo.

35 En algunas formas de realización de la presente invención, los compuestos de carbamato adecuados para usarse en la práctica de esta invención se administrarán ya sea individualmente o en forma concomitante con al menos uno o más de otros compuestos o agentes terapéuticos. En estas formas de realización, la presente invención proporciona métodos para tratar el ADHD y modificar los síntomas asociados con ADHD en un paciente. El método incluye la etapa de: administrar a un paciente que requiera del tratamiento, una cantidad efectiva de uno de los compuestos de carbamato descritos en la presente invención, en combinación con una cantidad efectiva de uno o más de otros compuestos o agentes terapéuticos.

40 Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención pueden ser seleccionados por alguien ordinariamente capacitado en la materia para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan ser sintetizados fácilmente mediante técnicas conocidas en el arte, así como también mediante los métodos proporcionados en la presente invención.

45 La presente invención incluye el uso de enantiómeros aislados de Fórmula 1. En una forma de realización preferida, se usa una composición farmacéutica que comprende el enantiómero S aislado de Fórmula 1 para el tratamiento de ADHD en un sujeto. En otra forma de realización preferida, se usa una composición farmacéutica que comprende el enantiómero R aislado de Fórmula 1 para el tratamiento de ADHD en un sujeto.

50 La presente invención también incluye el uso de mezclas de enantiómeros de Fórmula 1. En un aspecto de la presente invención, predominará un enantiómero. Un enantiómero que predomina en la mezcla es uno que está presente en la mezcla en una cantidad mayor que cualquiera de los otros enantiómeros presentes en la mezcla, por ejemplo, en una cantidad mayor al 50%. En un aspecto, un enantiómero predominará en una cantidad del 90%, o en una cantidad del 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% o 98% o más. En una forma de realización preferida, el enantiómero que predomina en una composición que comprende un compuesto de Fórmula 1 es el enantiómero S de Fórmula 1.

La presente invención proporciona métodos para el uso de enantiómeros y mezclas enantioméricas de los compuestos representados por la Fórmula 1. Un enantiómero de carbamato de Fórmula 1 contiene un centro quiral

en el segundo carbono alifático adyacente al anillo de fenilo.

Un enantiómero que está aislado es uno que está sustancialmente libre del enantiómero correspondiente. De este modo, un enantiómero aislado se refiere a un compuesto que se separa mediante técnicas de separación, o que se prepara de forma libre del enantiómero correspondiente. El término "sustancialmente libre", como se usa en la presente invención, significa que el compuesto está compuesto de una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En formas de realización preferidas, el compuesto incluye por lo menos aproximadamente 90% en peso de un enantiómero preferido. En otras formas de realización de la invención, el compuesto incluye por lo menos aproximadamente 99% en peso de un enantiómero preferido. Los enantiómeros preferidos se pueden aislar de las mezclas racémicas mediante cualquier método conocido por aquellos normalmente capacitados en la materia, incluyendo cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y formación y cristalización de sales quirales, o los enantiómeros preferidos se pueden preparar mediante los métodos descritos en la presente invención.

Compuestos de carbamato como compuestos farmacéuticos:

La presente invención proporciona mezclas racémicas, mezclas enantioméricas y enantiómeros aislados de Fórmula 1 como compuestos farmacéuticos. Los compuestos de carbamato se formulan como composiciones farmacéuticas para proporcionar una acción anti-ADHD en un sujeto

En general, los compuestos de carbamato de la presente invención se pueden administrar como composiciones farmacéuticas por medio de cualquier método conocido en el arte para la administración de fármacos terapéuticos, incluyendo administración oral, bucal, tópica, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal, o mediante supositorio), o parenteral (por ejemplo, inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa). La administración de los compuestos directamente al sistema nervioso puede incluir, por ejemplo, administración por vías de administración intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal o peri-espinal, por medio del suministro a través de agujas o catéteres intracraneales o intravertebrales, con o sin dispositivos de bombeo.

Las composiciones pueden tener la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, aerosoles, o cualquier otra composición apropiada; y comprenden por lo menos un compuesto de esta invención en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes adecuados son muy conocidos para las personas ordinariamente capacitadas en la materia y ellos, junto con los métodos de formulación de las composiciones, se pueden encontrar en referencias estándar tales como Alfonso AR: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ava edición, Mack Publishing Company, Easton PA, 1985, cuya descripción se incorpora en la presente invención como referencia en su totalidad y para todo propósito. Los vehículos líquidos adecuados, especialmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina acuosa, solución acuosa de dextrosa, y glicoles.

Los compuestos de carbamato se pueden suministrar como suspensiones acuosas. Las suspensiones acuosas de la invención pueden contener un compuesto de carbamato en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes pueden incluir, por ejemplo, un agente de suspensión como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia, y agentes de dispersión o humectación, tales como un fosfáido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de 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, heptadecaetileno oxacetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitol), o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán).

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 saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, aspartame o sacarina. Las formulaciones se puede ajustar por osmolaridad.

Las suspensiones oleosas para uso en los presentes métodos se pueden formular suspendiendo un compuesto de carbamato en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de ajonjolí 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 como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral agradable, tal como glicerol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones se pueden preservar agregando un antioxidante como ácido ascórbico. Como un 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, que se describen más arriba, o una mezcla de éstos.

Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen naturales tales como goma de acacia y goma de

5 tragacanto, fosfátidos de origen natural tales como lecitina de soya, 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 monooleato de polioxietileno sorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y agentes saborizantes, como en la formulación de jarabes y elixires. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante o un agente colorante.

El compuesto de elección, solo o en combinación con otros componentes adecuados, se puede elaborar en formulaciones en aerosol (es decir, se puede "nebulizar") para ser administrado mediante inhalación. Las formulaciones en aerosol se pueden colocar en propulsores presurizados aceptables, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno, etc.

10 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración parenteral, tal como por ejemplo por vía intraarticular (en las articulaciones), intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, y subcutánea, pueden incluir soluciones inyectables isotónicas estériles, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos que vuelven a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizadores y conservantes. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua y solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se pueden usar convenientemente aceites fijos estériles como disolventes o medios de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave que incluye mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se pueden usar similarmente ácidos grasos tales como el ácido oleico. Estas soluciones son estériles y
15
20 generalmente libres de materia indeseable.

25 Cuando los compuestos son suficientemente solubles, se pueden disolver directamente en solución salina normal con o sin el uso de disolventes orgánicos adecuados, tales como propilén glicol o polietilén glicol. Se pueden elaborar dispersiones de los compuestos finamente divididos en solución acuosa de almidón o carboximetilcelulosa de sodio, o en un aceite adecuado, tal como aceite de cacahuate. Estas formulaciones se pueden esterilizar por medio de 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 ajustadores y amortiguadores de pH, agentes ajustadores de toxicidad, por ejemplo acetato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, lactato de sodio, etc.

30 La concentración de un compuesto de carbamato en estas formulaciones puede variar ampliamente, y se seleccionará principalmente con base en los volúmenes de fluido, viscosidades, peso corporal, y similares, de acuerdo con el modo de administración particular seleccionado y las necesidades del paciente. Para administración intravenosa, la formulación puede ser una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con las técnicas conocidas en el arte usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril
35 también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución de 1,3-butanodiol. Las formulaciones elegidas se pueden presentar en recipientes sellados de una sola dosis o para múltiples dosis, tales como ampollitas y viales. Las soluciones y suspensiones inyectables se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles del tipo descrito anteriormente.

40 Un compuesto de carbamato adecuado para ser usado en la práctica de esta invención, puede ser y se administra preferiblemente por vía oral. La cantidad de compuesto de la presente invención en la composición puede variar ampliamente dependiendo del tipo de composición, el tamaño de una dosis unitaria, el tipo de excipientes y otros factores muy conocidos para aquellos ordinariamente capacitados en la materia. En general, la composición final puede comprender, por ejemplo, de 0,000001 por ciento en peso (% en peso) a 50% en peso del compuesto de carbamato, preferiblemente de 0,00001% en peso a 25% en peso, siendo el resto el excipiente o excipientes.
45

Las formulaciones farmacéuticas para administración oral se pueden formular usando vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en el arte, en dosis adecuadas para administración oral. Tales vehículos permiten que las composiciones farmacéuticas sean formuladas en forma de dosis unitarias tales como tabletas, píldoras, polvos, grageas, cápsulas, líquidos, pastillas, geles, jarabes, suspensiones, etc., adecuadas para ingestión por el paciente.

50 Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden consistir de (a) una solución líquida, tal como una cantidad efectiva de la formulación farmacéutica suspendida en diluentes tales como agua, solución salina o polietilén glicol (PEG) 400; (b) cápsulas, bolsitas o tabletas, cada una conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como líquidos, sólidos, gránulos o gelatina; (c) suspensiones en un líquido apropiado; y (d) emulsiones adecuadas.

55 Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener a través de la combinación de los compuestos de la presente invención con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo la mezcla resultante, y procesando la

mezcla de gránulos después de agregar compuestos adicionales adecuados, si se desea, para obtener tabletas o núcleos de grageas. Los excipientes sólidos adecuados son rellenos de carbohidrato o proteína e incluyen, pero sin limitarse a, azúcares incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; almidón de maíz, trigo, arroz, patata, u otras plantas; celulosa tal como metilcelulosa, hidroximetil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa o carboximetilcelulosa de sodio; y gomas incluyendo goma arábiga y de tragacanto; así como también proteínas tales como gelatina y colágeno.

Si se desea, se pueden añadir agentes desintegradores o solubilizantes, tales como la polivinil pirrolidona entrelazada, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Las formas de tableta pueden incluir una 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, rellenos, aglutinantes, diluentes, agentes amortiguadores, agentes humectantes, conservantes, agentes saborizantes, colorantes, agentes desintegradores y vehículos farmacéuticamente aceptables. Las formas de pastilla pueden comprender el ingrediente activo en un saborizante, por ejemplo, sacarosa, y también pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa, y emulsiones de acacia, geles, y similares, que contienen, además del ingrediente activo, vehículos conocidos en el arte.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas formulaciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a las 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 polietilén glicoles.

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

Los compuestos de la presente invención se pueden suministrar por vía transdérmica, por vía tópica, formulados como barras aplicadoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, ungüentos, pastas, jaleas, pinturas, polvos y aerosoles.

También se pueden usar materiales de encapsulación con los compuestos de la presente invención, y el término "composición" puede incluir el ingrediente activo en combinación con un material encapsulante como una formulación, con o sin otros vehículos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención también se pueden suministrar como microesferas para liberación lenta en el organismo. En una forma de realización, las microesferas se pueden administrar mediante inyección intradérmica de microesferas que contienen el fármaco (por ejemplo, microesferas que contienen mifepristona), que se libera lentamente por vía subcutánea (véase Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7: 623 - 645, 1995); como formulaciones en 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). Tanto las vías transdérmica como intradérmica producen una liberación constante durante semanas o meses. También se pueden usar cápsulas lisas para suministrar los compuestos de la presente invención.

En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención se pueden suministrar usando liposomas que se fusionan con la membrana celular o son objeto de endocitosis, es decir, por medio del empleo de ligandos unidos al liposoma que se unen a receptores de proteína de la superficie de la membrana de la célula dando como resultado una endocitosis. Por medio del uso de liposomas, particularmente cuando la superficie del liposoma porta ligandos específicos para células objetivo, o bien son dirigidos preferentemente a un órgano específico, se puede enfocar el suministro del compuesto de carbamato a las células objetivo in vivo (véase, por ejemplo, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13: 293 - 306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6: 698 - 708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46: 1576 - 1587, 1989).

Las formulaciones farmacéuticas de la invención se pueden proporcionar como una sal y se pueden formar con muchos ácidos que incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros disolventes protonados 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 todo de lo siguiente: histidina 1 mM - 50 mM, sacarosa al 0,1% - 2%, manitol al 2% - 7%, en una escala de pH de 4,5 a 5,5, que se combina con un amortiguador antes de usarse.

Las sales farmacéuticamente aceptables se refiere a las sales que son farmacéuticamente aceptables y tienen las propiedades farmacológicas deseadas. Tales sales incluyen las sales que se pueden formar cuando los protones ácidos presentes en los compuestos son capaces de reaccionar con bases orgánicas o inorgánicas. Las sales inorgánicas adecuadas incluyen aquellas formadas con los metales alcalinos, por ejemplo, sodio y potasio,

5 magnesio, calcio y aluminio. Las sales orgánicas adecuadas incluyen aquellas formadas con bases orgánicas tales como las bases de amina, por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metil-glucamina, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables también pueden incluir sales de adición de ácido formadas a partir de la reacción de fracciones amina en el compuesto de origen con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácidos clorhídrico y bromhídrico) y ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, y los ácidos alcano y areno-sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico y bencenosulfónico). Cuando están presentes dos grupos ácidos, una sal farmacéuticamente aceptable puede ser una mono-sal o di-sal mono-ácida; y en forma similar cuando hay más de dos grupos ácidos presentes, algunos o todos estos grupos pueden estar salificados.

10 Los compuestos nombrados en esta invención pueden estar presentes en forma no salificada, o en forma salificada, y la nomenclatura de dichos compuestos pretende incluir tanto el compuesto original (no salificado) como sus sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye formas de sal farmacéuticamente aceptables de Fórmula (1). Puede existir más de una forma de cristal de un enantiómero de Fórmula 1 y por lo tanto también están incluidas en la presente invención.

15 Opcionalmente, una composición farmacéutica de la invención puede contener, además de un compuesto de carbamato, por lo menos otro agente terapéutico útil en el tratamiento de ADHD. Por ejemplo, los compuestos de carbamato de Fórmula 1 se pueden combinar físicamente con otros tratamientos de ADHD en combinaciones de dosis fijas para simplificar su administración.

20 Los métodos para formular composiciones farmacéuticas han sido descritos en muchas 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; cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia en su totalidad para todo propósito.

25 Las composiciones farmacéuticas se formulan generalmente como sustancialmente isotónicas, estériles y en cumplimiento cabal con todas las regulaciones de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Regímenes de dosificación

30 La presente invención proporciona métodos para conferir acción anti-ADHD en un mamífero usando compuestos de carbamato. La cantidad de compuesto de carbamato necesaria para reducir o tratar la ADHD se define como una dosis terapéutica o farmacéuticamente efectiva. El programa de dosificación y las cantidades efectivas para este uso, es decir, el régimen de dosificación o de las dosis, dependerá de una variedad de factores que incluyen la etapa de la enfermedad, el estado físico del paciente, la edad, y similares. Para calcular el régimen de dosificación para un paciente, también se toma en cuenta el modo de administración.

35 Una persona ordinariamente capacitada en la materia será capaz de determinar sin mayor experimentación, considerando su capacidad y esta divulgación, una cantidad terapéuticamente efectiva 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 efectiva es también una dosis a la cual cualquier efecto secundario perjudicial o tóxico del agente activo es superado en términos clínicos por efectos terapéuticamente benéficos. Además, es de notar que para cada sujeto particular, se deben evaluar y ajustar los regímenes de dosificación específicos con el paso del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de los compuestos.

45 Para fines de tratamiento, las composiciones o compuestos divulgados en la presente invención se pueden administrar al sujeto por suministro en un solo bolo, mediante el suministro continuo durante un periodo de tiempo prolongado, o en un protocolo de administración repetida (por ejemplo, mediante un protocolo de administración repetida por hora, día, o semana). 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 forma de realización de la presente invención, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se administran por vía oral una o dos veces al día.

50 En este contexto, una dosis terapéuticamente efectiva de los compuestos de carbamato puede incluir dosis repetidas dentro de un régimen de tratamiento prolongado que producirá resultados clínicamente significativos para tratar el ADHD. La determinación de las dosis efectivas, en este contexto, se basa típicamente en estudios de modelos animales, seguidos por pruebas clínicas en humanos, y es guiada por la determinación de las dosis efectivas y de los protocolos de administración que reducen significativamente la ocurrencia o severidad de los síntomas o condiciones de exposición deseada en el sujeto. Los modelos adecuados en este sentido incluyen, por ejemplo, modelos de muridos, de rata, porcinos, felinos, primates no humanos, y otros sujetos de modelos animales

aceptados conocidos en el arte. Alternativamente, las dosis efectivas se pueden determinar usando modelos in vitro (por ejemplo, ensayos inmunológicos e histopatológicos). Usando estos modelos, únicamente se requieren típicamente cálculos y ajustes ordinarios para determinar una concentración y dosis apropiada para administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del(de los) agente(s) biológicamente activo(s) (por ejemplo, cantidades que son

5 efectivas para uso intranasal, efectivas para uso transdérmico, efectivas para uso intravenoso, o efectivas para uso intramuscular, para provocar una respuesta deseada).

En una forma de realización que sirve como ejemplo de la presente invención, se preparan formas de dosificación unitarias de los compuestos para regímenes de administración estándar. De esta forma, la composición se puede subdividir fácilmente en dosis más pequeñas por instrucción del médico. Por ejemplo, se pueden preparar dosis unitarias en polvos empacados, viales o ampollitas, y preferiblemente en forma de cápsula o tableta.

10

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

15

La administración efectiva de los compuestos de carbamato de esta invención se puede administrar, por ejemplo, en una dosis oral o parenteral de aproximadamente 0,01 mg/kg/dosis hasta aproximadamente 150 mg/kg/dosis. Preferiblemente, la administración será de aproximadamente 0,1 mg/kg/dosis hasta aproximadamente 25 mg/kg/dosis, más preferiblemente de aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 18 mg/kg/dosis. Por lo tanto, la cantidad terapéuticamente efectiva del ingrediente activo contenido por dosis unitaria como se describe en la presente invención puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg/día hasta aproximadamente 7000 mg/día, para un sujeto que tiene por ejemplo un peso promedio de 70 kg.

20

Los métodos de esta invención también se proporcionan en kits para usarse en el tratamiento de ADHD. Después de que se ha formulado una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de carbamato de esta invención, con la posible adición de uno o más de otros compuestos de beneficio terapéutico, en un vehículo adecuado, se puede poner en un contenedor apropiado y etiquetado para proporcionar el tratamiento de ADHD. Adicionalmente, se puede colocar también en el contenedor otra composición farmacéutica que contiene al menos otro agente terapéutico útil en el tratamiento de ADHD, y se etiqueta para el tratamiento de la enfermedad indicada. Tal etiquetado puede incluir, por ejemplo, instrucciones con respecto a la cantidad, frecuencia y método de

25

30 administración de cada compuesto farmacéutico.

Aunque la invención anterior ha sido descrita en detalle a manera de ejemplo para propósitos de claridad de comprensión, será evidente para el experto que la divulgación incluye ciertos cambios y modificaciones y se pueden practicar sin mayor experimentación dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

Se puede obtener una mejor comprensión de la presente invención a la luz de los siguientes ejemplos, que se exponen para ilustrar, pero no se constituyen en una limitación de la presente invención.

35

Modo para llevar a cabo la invención

Ejemplo 1

El compuesto de prueba (O-carbamoil-(D)-fenilalaninol) administrado a razón de 3, 10 o 30 mg/kg, en forma intraperitoneal, se examinó en un experimento de conducta diseñado para evaluar el desempeño de conducta en la reversión de una discriminación visual. Los animales tratados con 3,0 o 30,0 mg/Kg del compuesto de prueba o con anfetamina requirieron menos intentos para alcanzar los niveles de criterio de desempeño, y tuvieron mejores puntajes de precisión con respecto a las ratas tratadas con vehículo. Por lo tanto, el compuesto de prueba, a ciertas dosis, parece mejorar el desempeño de conducta en esta tarea, de forma similar a la lograda con sulfato de d-anfetamina.

40

45 (Métodos)

En este estudio se usaron como sujetos cuarenta ratas adultas machos Long-Evans (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) de aproximadamente 250 g al iniciar el entrenamiento. Cada envío de las ratas fue sometido a un aislamiento durante 5 días antes de su introducción a la población general. Las ratas permanecieron como mínimo una semana adicional de aclimatación antes de empezar el entrenamiento operante.

50 Se disolvió el compuesto de prueba en solución salina estéril al 0,9%, en una concentración de 3,0, 10,0 y 30,0 mg/mL. Se disolvió también D-anfetamina, el compuesto de referencia, en solución salina estéril al 0,9% a razón de

1,0 mg/mL de la sal de anfetamina.

Después de empezar el entrenamiento operante, se alojaron en forma individual las ratas. Se restringió el acceso al alimento a 12 - 20 g por día para mantener a los animales al 85 - 90% del peso corporal con alimentación libre (con respecto a las ratas no restringidas). Nunca se privó a las ratas de agua y continuaron ganando peso mientras estaban en el estudio.

Después de que los animales alcanzaron los criterios de entrenamiento en la fase I del estudio, se asignaron a uno de los grupos de tratamiento; los grupos se igualaron por desempeño (días para el desempeño del criterio) en la fase I. El estudio fue un diseño mixto (niveles de dosis x sesiones de entrenamiento repetidas). Los cinco niveles de dosis fueron 1, 3, y 10 mg/kg de compuesto de prueba, solución salina al 0,9% (vehículo) y 1,0 mg/kg de sulfato de d-anfetamina (compuesto de referencia), todos administrados por vía intraperitoneal (IP) a razón de 1,0 mL/kg.

Los animales fueron entrenados en un grupo de 10 cámaras de pruebas operantes (Med Associates) que contenían dos palancas de respuesta retráctiles en la pared frontal. Habían dos luces de estímulo en la cámara, una situada sobre cada palanca. El depósito de alimento se localiza entre las dos palancas de respuesta en la pared frontal, y el suministro de alimento es señalizado con una luz en el depósito. La recuperación de la bolita de alimento se detecta por medio de un fotosensor dentro del depósito de alimento. La iluminación tenue en la cámara es proporcionada por una luz doméstica en el medio de la pared frontal.

Inicialmente se adaptaron los animales para oprimir una palanca para recibir alimento. Durante esta fase, las dos palancas se extendieron dentro la cámara y se recompensó el animal con una bolita de 45 mg por oprimir una palanca. El uso de una preferencia lateral se evita retrayendo la palanca una vez se oprima más de cinco veces con respecto al número de veces que se oprime sobre la palanca opuesta. Después de tres días consecutivos habiendo oprimido más de 100 la palanca, se movieron los sujetos a la fase I del estudio. En esta fase, los animales tuvieron que aprender a oprimir la palanca debajo de la luz de iluminación encendida. En cada prueba, se iluminó una de las luces de señalización (elegida al azar) durante 1,0 s antes de la presentación de las palancas (retención limitada de 30,0 s). Después de extender las palancas en la cámara, un apretón sobre la palanca más cercana resulta en la liberación de una bolita de alimento. Un apretón sobre la palanca más alejada resulta en un tiempo de espera señalado por la extinción de la luz doméstica durante 5,0 s. Después de un apretón correcto o incorrecto, o una omisión, las palancas fueron retraídas durante el intervalo variable entre las pruebas (ITI; 5 s +/- 2 s). Después de que se estableció una respuesta estable (dos días consecutivos más de 80% correcta) en esta fase, los animales empezaron a entrenarse en la parte de administración de fármaco del experimento (fase II).

En la fase II, se dividieron los animales en cinco grupos emparejados sobre el porcentaje de precisión y el número de ensayos para el criterio. Los animales de cada grupo fueron dosificados con una de tres dosis de compuesto de prueba (3,0, 10,0, o 30,0 mg/kg, en forma intraperitoneal), anfetamina (1,0 mg/kg, en forma intraperitoneal), o con el vehículo (solución salina), una hora antes del entrenamiento de comportamiento. En la fase II, se invirtió la discriminación con respecto a la fase I, de tal manera que ahora los animales fueron recompensados por apretar la palanca más alejada de la luz de señalización. Los animales se dosificaron diariamente, aproximadamente 60 minutos antes del entrenamiento. El entrenamiento continuó hasta que todos los animales alcanzaron dos días consecutivos por encima de 80% de aciertos sobre la nueva discriminación.

Los datos se analizaron usando SPSS 12.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL). Se llevó a cabo un ANOVA de medidas repetidas mezclada entre grupos sobre los datos de precisión de respuesta. Se llevó a cabo un ANOVA unidireccional simple sobre los datos de los criterios para los ensayos de la fase II.

(Resultados)

Precisión de respuesta. El compuesto de prueba produjo un desempeño significativamente mejor sobre la inversión de la discriminación visual de acuerdo a lo medido por el porcentaje de precisión. Un ANOVA de diseño mixto reveló efectos principales significativos de sesión ($F_{19,555} = 365,60$, $p < 0,001$) y de grupo ($F_{4,35} = 3,08$, $p = 0,028$), pero más importantemente, hubo una interacción significativa de grupo por sesión ($F_{76,665} = 1,78$, $p = 0,019$). La inspección visual de la gráfica (véase la figura 1) muestra que el vehículo y una dosis de 10,0 mg/kg del compuesto de prueba fueron más bajos que la dosis de 3,0 y 30,0 del compuesto de prueba y la dosis de 1,0 mg/kg de d-anfetamina.

Sesiones para criterios en la fase II. El compuesto de prueba resultó en un desempeño significativamente mejor en la inversión de la discriminación visual medida por el número de sesiones requeridas para alcanzar los criterios (véase la figura 2). Un ANOVA unidireccional reveló un efecto de sesión ($F_{4,35} = 4,33$, $p = 0,006$). Las comparaciones por pares ($p < 0,05$) confirman que se requirieron más ensayos para que el grupo del vehículo alcanzara los niveles de criterio de desempeño, en comparación con el número de sesiones requeridas por los animales que se dosificaron diariamente con una dosis de 3,0 y 30,0 del compuesto de prueba o la dosis de 1,0 mg/kg de d-anfetamina (nótese los asteriscos en la figura 2). El grupo que recibió 10,0 mg/kg del compuesto de prueba no difirió del grupo del vehículo, pero fue diferente de la dosis de 30 mg/kg del compuesto de prueba y los grupos que

recibieron d-anfetamina. En la figura 2, “**” denota $p < 0,05$ en comparación con el control del vehículo usando comparaciones por pares de LSD.

Ejemplo 2

5 Se evaluó el compuesto de prueba administrado a razón de 10, 30 y 100 mg/kg por vía subcutánea (SC) para determinar la influencia sobre la actividad espontánea de ratones de tipo silvestre y modificados por ingeniería genética (KO) del transportador de dopamina mutante homocigótico que porta algunas similitudes con los pacientes diagnosticados con ADHD. El compuesto de prueba redujo selectivamente la actividad de los ratones KO de una forma dependiente de la dosis, sugiriendo que el compuesto de prueba fue muy efectivo para deprimir la hiperactividad en los ratones KO de transporte de dopamina.

10 (Métodos)

Se analizaron ratones hembras y machos de tipo silvestre y KO del transportador de dopamina mutante homocigótico (n-1 O ratones/genotipo/agente) para determinar su actividad espontánea a campo abierto después de una sola inyección del vehículo o del compuesto. Los ratones se colocaron a campo abierto durante 30 minutos y se les administró por vía s.c. el vehículo (agua estéril), 2 mg/kg de anfetamina, o 3 concentraciones del compuesto de prueba (10, 30, 100 mg/kg). Todos los fármacos se administraron en un volumen de 5 mL/kg. Los animales se regresaron a campo abierto durante 90 minutos más. Se evaluó la actividad espontánea en un aparato automático Omnitech Digiscan (Accuscan Instruments, Columbus, OH). La actividad se sumó a intervalos de 5 minutos durante el período de prueba de 2 h. Se midió la actividad horizontal o locomoción en función de la distancia total recorrida en centímetros, la actividad vertical o elevación se expresó en función del número total de pausas en el haz vertical, y se cuantificó el estereotipo en función de las pausas repetitivas de un haz o haces dados con intervalos menores de 1 s. Para los análisis se utilizaron 10 ratones WT y 10 ratones KO en cada uno de los grupos de tratamiento, con cantidades aproximadamente iguales de machos y hembras asignados a cada grupo. Los datos se analizaron por medio de los programas del Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (versión 11.0 para Windows; SPSS Science, Chicago, IL). Los resultados para cada variable dependiente se analizaron por medio de análisis repetidos de varianza (RMANOVA) para los efectos en los sujetos (diferencias de grupo con el tiempo) y efectos entre los sujetos (pruebas sobre efectos principales e interacciones). Se utilizaron comparaciones corregidas por pares de Bonferroni como las pruebas post-hoc. Un $p < 0,05$ se consideró significativo.

(Resultados)

30 Línea base: Los ratones KO mostraron mayores niveles de actividades locomotora, de elevación y estereotípica en comparación con los ratones WT.

35 Tratamiento farmacológico: La anfetamina a razón de 2 mg/kg, SC, aumentó las actividades locomotora, de elevación y estereotípica en los ratones WT, y la disminuyó en los animales KO con respecto a los controles del vehículo respectivo. El compuesto de prueba redujo la actividad, de una forma dependiente de la dosis, y la dosis de 100 mg/kg suprimió la actividad más eficientemente que la anfetamina. Véase por favor la figura 3 representativa para ver la actividad locomotora (distancia recorrida en cm) que colapsó después del período de 90 minutos posterior a la inyección de anfetamina (AMPH) y el compuesto de prueba. La conducta de elevación y de estereotipo mostró resultados similares.

Ejemplo 3

40 El compuesto de prueba se analizó para determinar su enlazamiento con los transportadores de dopamina, norepinefrina y serotonina, y los efectos de la recaptación de dopamina, norepinefrina y serotonina. El compuesto de prueba mostró un enlazamiento débil con el transportador de dopamina y norepinefrina, y efectos débiles sobre la recaptación de dopamina y norepinefrina en comparación con la cocaína.

(Métodos)

45 Se pesaron y disolvieron compuestos desconocidos en DMSO para hacer una solución patrón de 10 o 100 mM. Se hizo una dilución inicial hasta 50 o 500 μM en amortiguador de ensayo para el enlazamiento, o hasta 1 o 10 mM en amortiguador de ensayo para la recaptación. Se hicieron diluciones subsiguientes con amortiguador de ensayo suplementado con DMSO, manteniendo una concentración final de 0,1% de DMSO. Se realizó un pipeteo usando una estación de trabajo robótica Biomek 2000.

Concentraciones del compuesto prueba ensayado

50 Intervalo de concentración para el ensayo

Enlazamiento:

hDAT 21,6 nM - 100 μ M

hSERT 21,6 nM - 100 μ M

hNET 21,6 nM - 10 μ M

5 Captación:

hDAT 31,6 nM - 10 μ M

hSERT 31,6 nM - 100 μ M

hNET 31,6 nM - 100 μ M

Inhibición del enlazamiento de radioligando de [¹²⁵I]RTI-55 a hDAT, hSERT o hNET en células clonales:

- 10 Preparación de las células: se cultivan células HEK293 que expresan los insertos hDAT, hSERT o hNET hasta un 80% de confluencia en placas de cultivo de tejido de 150 mm de diámetro, y sirven como la fuente de tejido. Las membranas celulares se preparan de la siguiente manera. Se vierte el medio fuera de la placa y se lava la placa con 10 ml de solución salina amortiguada con fosfato libre de calcio y magnesio. Se le agrega amortiguador de lisis (10 ml; HEPES 2 mM con EDTA 1mM). Después de 10 minutos, se raspan las células de las placas, se vierten en tubos de centrífuga y se centrifugan a 30.000 x g durante 20 minutos. Se remueve el fluido sobrenadante y se resuspende el precipitado en 12 - 32 ml de sacarosa 0,32 M usando un Polytron ajustado en 7 durante 10 segundos. El volumen de la resuspensión depende de la densidad de los sitios de enlazamiento dentro de una línea celular, y se elige para reflejar el enlazamiento de 10% o menos de la radioactividad total.

- 20 Condiciones del ensayo: Cada tubo de ensayo contiene 50 μ l de preparación de membrana (aproximadamente 10 - 15 μ g de proteína), 25 μ l del compuesto desconocido usado para definir el enlazamiento no específico, o amortiguador (Krebs-HEPES, pH 7,4; NaCl 122 mM, CaCl₂ 2,5 mM, MgSO₄ 1,2 mM, pargilina 10 μ M, tropolona 100 μ M, glucosa al 0,2% y ácido ascórbico al 0,02%, amortiguado con HEPES 25 mM), 25 μ l de [¹²⁵I]RTI-55 (concentración final 40 - 80 pM) y amortiguador adicional suficiente para llevar el volumen final hasta 250 μ l. Las membranas se incuban previamente con los compuestos desconocidos durante 10 minutos antes de la adición de [¹²⁵I]RTI-55. Los tubos de ensayo se incuban a 25°C durante 90 minutos. Se termina el enlazamiento mediante filtración sobre filtros GF/C usando un cosechador de células de 96 pozos Tomtec. Los filtros se lavan durante seis segundos con solución salina enfriada con hielo. Se le agrega fluido de centelleo a cada cuadrado y se determina la radioactividad restante sobre el filtro usando un lector de placa μ o beta Wallac. El enlazamiento específico se define como la diferencia en el enlazamiento observado en presencia y en ausencia de mazindol 5 μ M (HEK-hDAT y HEK-hNET), o imipramina 5 μ M (HEK-hSERT). Se llevaron a cabo dos o tres experimentos de competencia independientes con determinaciones por duplicado. Se usa GraphPAD Prism para analizar los datos resultantes, con los valores de IC₅₀ convertidos a valores de K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff (K_i = IC₅₀ / (1 + [RTI-55] / K_d RTI - 55)).

- 35 Ensayo de filtración para la inhibición de la captación del [³H]neurotransmisor en células HEK293 que expresan transportadores de amina biogénica recombinantes:

- 40 Preparación de las células: Se cultivan las células hasta confluencia como se describe más arriba. Se remueve el medio y se lavan las células dos veces con solución salina amortiguadora con fosfato (PBS) a temperatura ambiente. Después de la adición de 3 ml de amortiguador Krebs-HEPES, se calientan las placas en un baño de agua a 25°C durante 5 minutos. Se raspan las células suavemente y después se trituran con una pipeta. Se combinan las células de múltiples placas. Una placa proporciona suficientes células para 48 pozos, que se requieren para generar datos en dos curvas completas para los compuestos desconocidos.

- 45 Condiciones del ensayo de inhibición de la captación: El ensayo se realiza en 96 viales de 1 ml. Se agregan a los viales Krebs-HEPES (350 μ l) y compuestos desconocidos, los compuestos usados para definir la captación no específica, o amortiguador (50 μ l), y se colocan en un baño de agua a 25°C. La captación específica se define como la diferencia en captación observada en presencia y en ausencia de mazindol 5 μ M (HEK-hDAT y HEK-hNET) o imipramina 5 μ M (HEK-hSERT). Se añaden células (50 μ l) y se incuban previamente con los compuestos desconocidos durante 10 minutos. El ensayo se inicia con la adición de [³H]dopamina, [³H]serotonina, o [³H]norepinefrina (50 μ l, concentración final 20 nM). Se usa filtración a través de filtros GF/C de Whatman previamente remojados en polietilimina al 0,05% para terminar la captación después de 10 minutos. Los valores de IC₅₀ se calculan aplicando el programa GraphPad Prism a curvas por triplicado elaboradas a partir de 6

concentraciones de fármaco cada una. Se hacen dos o tres determinaciones independientes de cada curva.

(Resultados)

5 El compuesto de prueba se analizó para determinar sus efectos sobre el enlazamiento del radioligando ($[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$) y la captación de $[^3\text{H}]\text{dopamina}$ por medio de células HEK que expresan ADNe para el transportador de dopamina humana (células HEK-hDAT), sus efectos sobre el enlazamiento de radioligando ($[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$) y la captación de $[^3\text{H}]\text{serotonina}$ por las células HEK que expresan ADNe para el transportador de serotonina humana (células HEK-hSERT), y sus efectos sobre el enlazamiento de radioligando ($[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$) y la captación de $[^3\text{H}]\text{norepinefrina}$ por células HEK que expresan ADNe para el transportador de norepinefrina humana (células HEK-hNET).

10 En células HEK-hDAT, la afinidad del compuesto por el sitio de enlazamiento fue menor que la afinidad de la cocaína, el compuesto estándar, para el(los) mismo(s) sitio(s). El valor de K_i para el desplazamiento de $[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$ por el compuesto del ensayo fue de 14.200 nM, y el valor de K_i para desplazamiento de cocaína del enlazamiento de $[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$, fue de 236 nM. En los ensayos de captación el compuesto de prueba fue menos potente para bloquear la captación de $[^3\text{H}]\text{dopamina}$ con un valor de IC_{50} de 2900 nM, en comparación con la potencia de la cocaína ($\text{IC}_{50} = 385$ nM). Un coeficiente de Hill diferente de 1 sugiere interacciones complejas con los sitios de enlazamiento o captación (Tabla 1).

20 En células HEK-hSERT, la afinidad del compuesto por el sitio de enlazamiento fue menor que la afinidad de la cocaína, el compuesto estándar, para el(los) mismo(s) sitio(s). El valor de K_i para el desplazamiento de $[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$ por el compuesto del ensayo fue de 81.500 nM, y el valor de K_i para desplazamiento de cocaína del enlazamiento de $[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$, fue de 361 nM. En los ensayos de captación 31827 fue menos potente para bloquear la captación de $[^3\text{H}]\text{serotonina}$ con un valor de IC_{50} mayor que 100 μM , en comparación con la potencia de la cocaína ($\text{IC}_{50} = 355$ nM) (Tabla 2).

25 En células HEK-hNET, la afinidad del compuesto por el sitio de enlazamiento fue menor que la afinidad de la cocaína, el compuesto estándar, para el(los) mismo(s) sitio(s). El valor de K_i para el desplazamiento de $[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$ por el compuesto del ensayo fue de 3.700 nM, y el valor de K_i para desplazamiento de cocaína del enlazamiento de $[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$, fue de 505 nM. En los ensayos de captación el compuesto de prueba fue menos potente para bloquear la captación de $[^3\text{H}]\text{norepinefrina}$ con un valor de IC_{50} de 4400 nM, en comparación con la potencia de la cocaína ($\text{IC}_{50} = 194$ nM) (Tabla 3).

Tabla 1

Tabla

Células HEK-hDAT	Compuesto del ensayo	Cocaína
K_i (nM) del enlazamiento de $[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$	14.200 \pm 3.500	236 \pm 58
Coeficiente de Hill	-0,77 \pm 0,12	-0,83 \pm 0,04
IC_{50} (nM) de la captación de $[^3\text{H}]\text{Dopamina}$	2900 \pm 920	385 \pm 54

30

Tabla 2

Tabla

Efectos del compuesto del ensayo sobre HEK-hSERT		
Células HEK-hSERT	Compuesto del ensayo	Cocaína
K_i (nM) del enlazamiento de $[^{125}\text{I}]\text{RTI-55}$	81.500 \pm 2.900	361 \pm 65
Coeficiente de Hill	-2,28 \pm 0,05	-0,77 \pm 0,04
IC_{50} (nM) de la captación de $[^3\text{H}]\text{Serotonina}$	>100 nM	355 \pm 39

Tabla 3

Tabla

Efectos del compuesto del ensayo sobre células HEK-hNET		
Células HEK-hNET	Compuesto del ensayo	Cocaína
K _i (nM) del enlazamiento de [¹²⁵ I]RTI-55	3700 ± 1000	505 ± 67
Coefficiente de Hill	-1,45 ± 0,34	-0,67 ± 0,07
IC ₅₀ (nM) de la captación de [³ H]NE	4400 ± 1100	194 ± 29

- 5 Los números representan SEM de la media de al menos 3 experimentos independientes, cada uno llevado a cabo con determinaciones por duplicado (para ensayos de enlazamiento) o por triplicado (para ensayos de captación). Cuando la K_i o el IC₅₀ para los compuesto de prueba es mayor que 10 µM, solo se llevan a cabo 2 experimentos y no se reporta el error estándar.

Ejemplo 4

- 10 El compuesto de prueba se analizó para determinar los efectos sobre los niveles extracelulares de neurotransmisor monoaminérgico, muestreado mediante microdialísis de cerebro in vivo en áreas del cerebro cortical prefrontal y estriatal de ratas conscientes con libre movimiento. La administración del compuesto de prueba a razón de 30 mg/kg da como resultado el aumentó de la dopamina estriatal y la norepinefrina prefrontal.

(Métodos)

- 15 Se recolectaron dializados de cerebro de ratas Sprague-Dawley machos, a las que se les había implantado crónicamente cánulas y sondas de guía para microdialísis cortical y estriatal. Los efectos de diferentes dosis de compuesto de prueba (10 y 30 mg/kg, administrados por vía subcutánea), o vehículo (solución salina, NaCl al 0,9%), se evaluaron en 3 muestras de línea base de 50 minutos y 8 muestras consecutivas de 50 minutos después de la administración. Se analizaron los niveles de dopamina, norepinefrina y serotonina para las dos diferentes áreas del cerebro usando análisis de HPLC/ECD para determinar cualquier efecto del compuesto.

- 20 (Resultados)

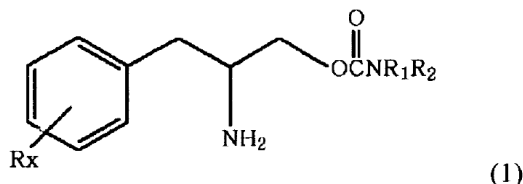
El compuesto de prueba a una dosis de 10 mg/kg no tuvo un efecto consistente sobre los niveles extracelulares del neurotransmisor en ninguna región analizada del cerebro. Con una dosis de 30 mg/kg únicamente, el compuesto de prueba provocó aumentos en la dopamina estriatal y la norepinefrina prefrontal cortical de magnitud más bien variable, sin tener ningún efecto significativo sobre los otros transmisores investigados.

- 25 La figura 4 muestra los efectos de la administración del compuesto de prueba (10 y 30 mg/kg en forma subcutánea), o de vehículo (NaCl 0,9%), sobre las concentraciones extracelulares de dopamina en el estriado de las ratas usando 3 muestras de línea base y 8 muestras consecutivas después de la administración, y la figura 5 muestra los efectos de la administración del compuesto de prueba (10 y 30 mg/kg en forma subcutánea), o de vehículo (NaCl 0,9%), sobre las concentraciones extracelulares de norepinefrina en la corteza prefrontal de las ratas durante 3 muestras de
- 30 línea base y 8 muestras consecutivas después de la administración.

- En las figuras 4 y 5 se expresan los resultados como el porcentaje de cambio promedio comparado con el valor línea base promedio del individuo. La flecha indica el tiempo de administración del compuesto de prueba. El valor promedio (y el SEM correspondiente) se muestran para cada periodo de muestra de 50 minutos de n=12 ratas para cada grupo (NB: Los puntos de datos individuales se pueden basar en menos muestras debido a la pérdida
- 35 incidental de muestras de dializado).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto que tiene la Fórmula estructural (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de ADHD que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que tiene Fórmula estructural (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un mamífero que requiera del tratamiento:



en donde:

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

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

R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes entre sí y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arilo, arilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

- 15 R₁ y R₂ pueden estar unidos para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros, sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, grupos alquilo y arilo, en donde el compuesto heterocíclico comprende 1 a 2 átomos de nitrógeno y 0 a 1 átomo de oxígeno, y los átomos de nitrógeno no están directamente conectados entre sí o con el átomo de oxígeno.

2. El compuesto para el uso de la Reivindicación 1, en donde R es hidrógeno y x = 1.

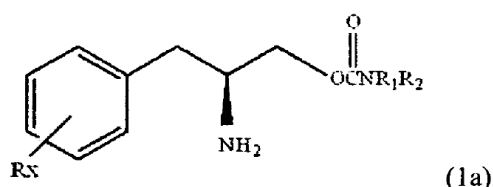
3. El compuesto para el uso de la Reivindicación 1, en donde R, R₁ y R₂ son hidrógeno y x = 1.

- 20 4. El compuesto para el uso de la Reivindicación 1, en donde el compuesto que tiene la Fórmula estructural (1) es un enantiómero sustancialmente libre de otros enantiómeros, o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero del compuesto que tiene la Fórmula estructural (1).

5. El compuesto para el uso de la reivindicación 4, en donde un enantiómero predomina en una medida de aproximadamente 90% o superior.

- 25 6. El compuesto para el uso de la reivindicación 5, en donde un enantiómero predomina en una medida de aproximadamente 98% o superior.

7. El compuesto para el uso de la reivindicación 4, en donde el enantiómero es un enantiómero (S) o (L) como el representado por la Fórmula estructural (1a):



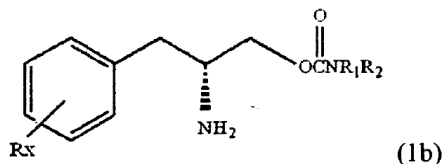
- 30 en donde R, x, R₁ y R₂ son como se definió anteriormente.

8. El compuesto para el uso de la reivindicación 7, en donde un enantiómero predomina en una medida de aproximadamente 90% o superior.

9. El compuesto para el uso de la reivindicación 8, en donde un enantiómero predomina en una medida de aproximadamente 98% o superior.

10. El compuesto para el uso de la reivindicación 7, en donde Rx, R₁ y R₂ son hidrógeno y x es 1.

11. El compuesto para el uso de la reivindicación 4, en donde el enantiómero es un enantiómero (R) o (D) como el representado por la Fórmula estructural (1b):



5 en donde R, x, R₁ y R₂ son como se definió anteriormente.

12. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en donde un enantiómero predomina en una medida de aproximadamente 90% o superior.

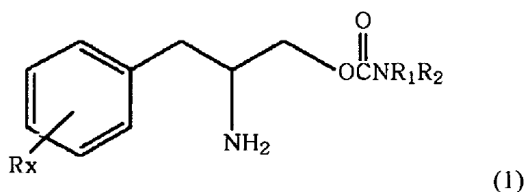
13 El compuesto para el uso de la reivindicación 12, en donde un enantiómero predomina en una medida de aproximadamente 98% o superior.

10 14. El compuesto para el uso de la reivindicación 11, en donde el enantiómero es el (R)-(beta-amino-bencenopropil)-carbamato.

15. El compuesto para el uso de la reivindicación 14, en donde el enantiómero (R)-(beta-amino-bencenopropil)-carbamato predomina en una medida de aproximadamente 90% o superior.

15 16. El compuesto para el uso de la reivindicación 15, en donde el enantiómero (R)-(beta-amino-bencenopropil)-carbamato predomina en una medida de aproximadamente 98% o superior.

17. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de ADHD, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que tiene Fórmula estructural (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



20 en donde:

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

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

25 R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes entre si y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arilo, arilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono;

R₁ y R₂ pueden estar unidos para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros, sustituido con un miembro seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, grupos alquilo y arilo, en donde el compuesto heterocíclico comprende 1 a 2 átomos de nitrógeno y 0 a 1 átomo de oxígeno, y los átomos de nitrógeno no están directamente conectados entre sí o con el átomo de oxígeno.

30

FIG. 1

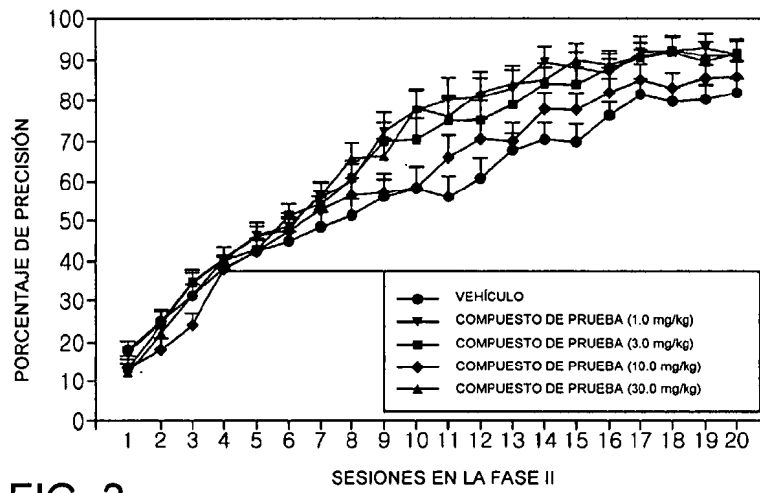
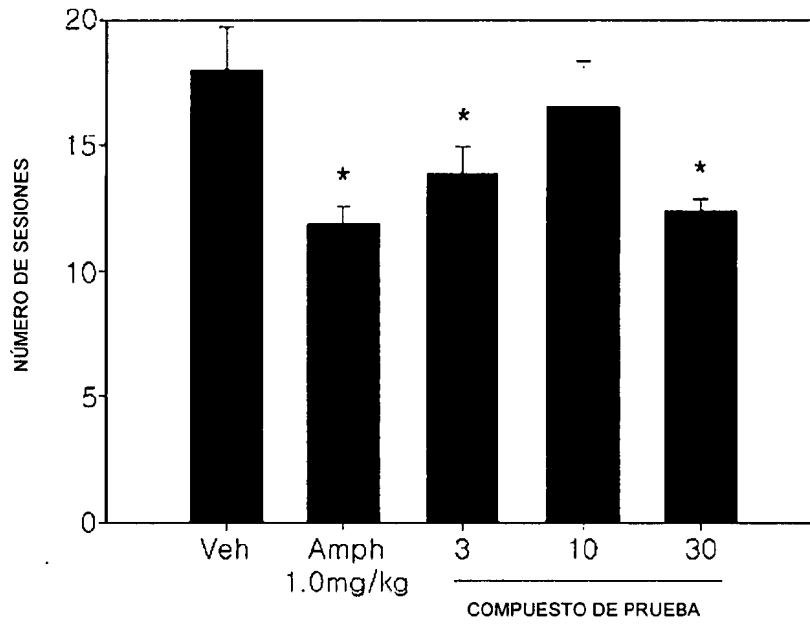
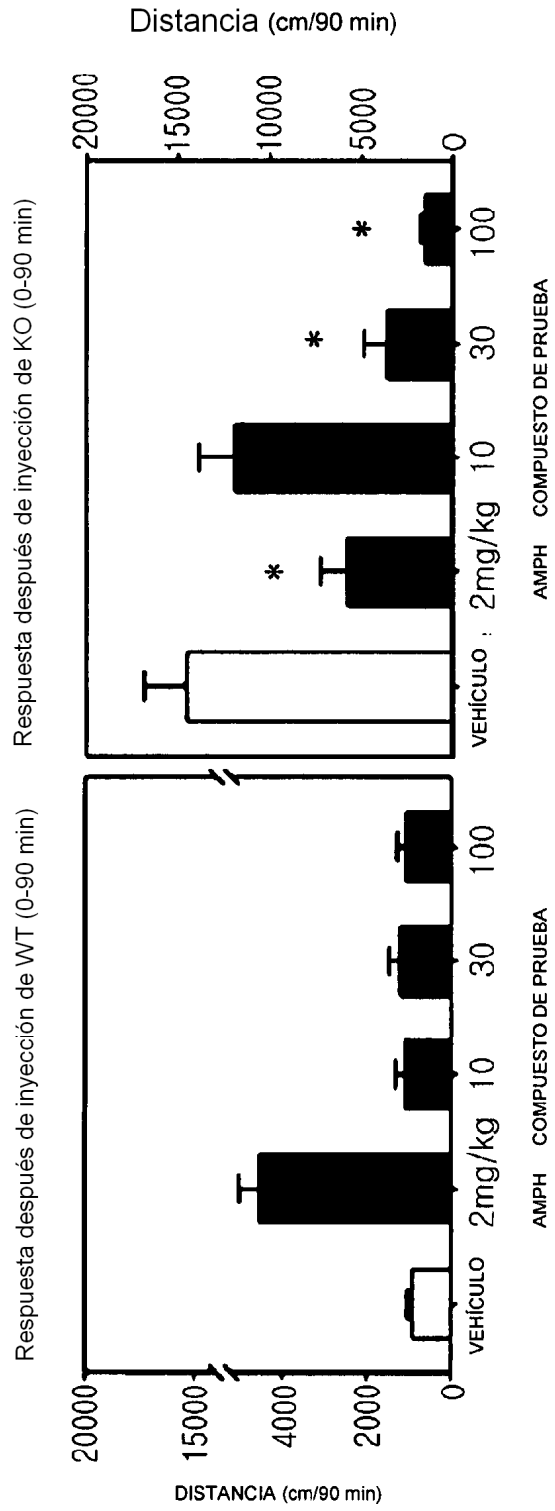


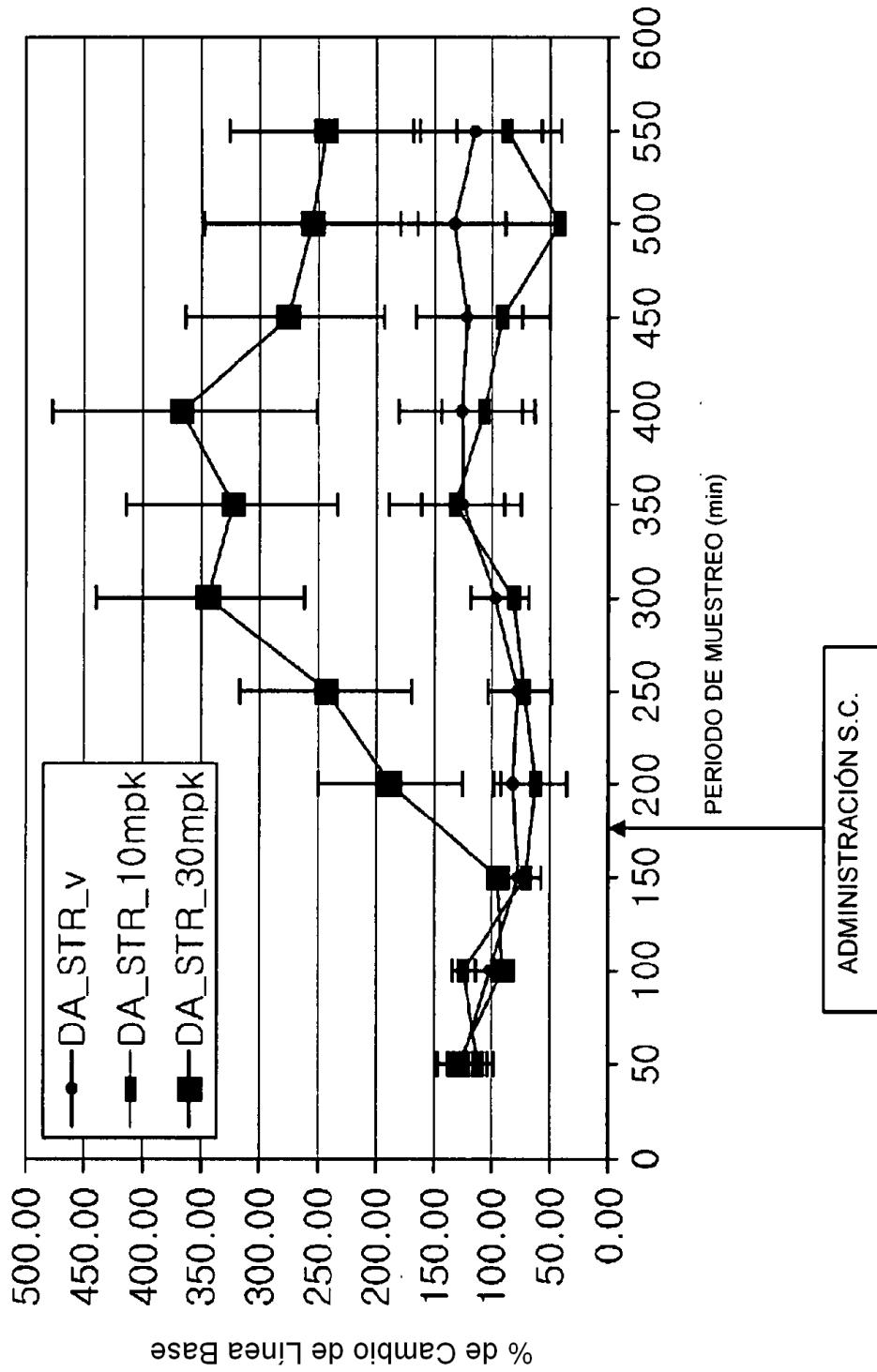
FIG. 2



[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]

