

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0613697-4 A2**

(22) Data de Depósito: 07/06/2006
(43) Data da Publicação: 25/01/2011
(RPI 2090)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/165
A61P 25/00

(54) Título: **TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DE SONO-VIGÍLIA**

(30) Prioridade Unionista: 08/06/2005 US 60/688,638

(73) Titular(es): SK Holdings Co., Ltd.

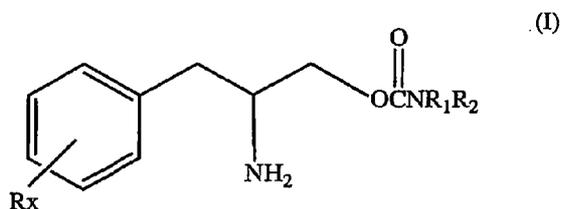
(72) Inventor(es): ABDALLAH AHNAOU, JONATHAN SPORN, JOSEPH PALUMBO, WILHELMUS H.I.M. DRINKENBURG

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006022407 de 07/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/133393 de 14/12/2006

(57) **Resumo:** TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DE SONO-VIGÍLIA. A presente invenção é direcionada a um método de tratamento da sonolência diurna excessiva (EDS) em um indivíduo, compreendendo a etapa de administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (1): Fórmula (1) ou um sal ou éster farmacologicamente aceitável seu, em que Rx é um membro selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halogênio selecionado de F, Cl, Br e I, alcóxi contendo de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidróxi, trifluormetil e tioalcóxi contendo de 1 a 3 átomos de carbono; x é um número inteiro de 1 a 3, com a condição de que R pode ser o mesmo ou diferente quando x é 2 ou 3; R₁ e R₂ podem ser iguais ou diferentes um do outro e são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arila, arilalquila, ciclo-alquila de 3 a 7 átomos de carbono; R₁ e R₂ podem ser juntos para formar um heterociclo de 5 a 7 membros substituído com um membro selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila e grupos arila em que o composto cíclico pode compreender de 1 a 2 átomos de nitrogênio e de O a 1 átomo de oxigênio, em que os átomos de nitrogênio não estão diretamente conectados uns com os outros ou com o átomo de oxigênio.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DE SONO-VIGÍLIA".

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se de um modo geral aos campos da farmacologia, neurologia e psiquiatria e aos métodos de tratamento de distúrbios de sono-vigília. Mais especificamente, essa invenção proporciona métodos para uso de certos compostos de carbamato para o tratamento de distúrbios de sono-vigília incluindo sonolência diurna excessiva e sonolência

10 patológica.

DESCRIÇÃO DA TÉCNICA RELACIONADA

Sonolência diurna excessiva (EDS) ou sonolência patológica se refere à sonolência excessiva durante o dia associada a uma ampla variedade de distúrbios de sono e vigília. Esses distúrbios podem ser distúrbios de

15 sono primários tais como narcolepsia ou eles podem ser o resultado de alguma outra condição médica que tenha um efeito adverso nos padrões de sono.

Sonolência diurna excessiva (EDS) é a reclamação primária dos pacientes vistos em clínicas de sono, afetando até 12% da população geral.

20 Os efeitos da EDS podem ser debilitantes e mesmo ameaçadores da vida. Pacientes com EDS podem exibir aflição psicossocial, desempenho no trabalho ou na escola diminuído e risco aumentado de acidentes. A diagnose diferencial da EDS requer avaliações objetivas, tais como polissonografia e teste de latência de sono múltiplo.

25 Existem quatro causas principais da EDS: (1) anormalidades patológicas do sistema nervoso central (SNC), tais como narcolepsia e hipersônia do SNC idiopática; (2) deficiências de sono qualitativas ou quantitativas, tais como apnéia do sono, apnéia do sono obstrutiva e sono noturno insuficiente, devido a, por exemplo, dor crônica e aguda resultante de várias

30 condições médicas incluindo doença de Parkinson, incontinência urinária, fadiga de esclerose múltipla, ADHD, distúrbio de Alzheimer, depressão maior, distúrbio bipolar e isquemia cardíaca; (3) mau-alinhamentos do marca

passo circadiano corporal com o ambiente (por exemplo, fadiga de vôo ou trabalho em turno); e (4) fármacos, os quais podem aumentar a sonolência seja terapêuticamente ou como efeito colateral.

5 Dependendo da etiologia, as estratégias de gerenciamento para EDS incluem o prolongamento do tempo na cama, cochilos, cirurgia, vários dispositivos médicos (por exemplo, aplicações orais, pressão das vias aéreas positiva contínua) e farmacoterapia.

10 Fadiga e sonolência excessiva também são sintomas comuns de um distúrbio depressivo maior e outros distúrbios de humor tais como distúrbio bipolar, e podem ser efeitos colaterais adversos associados com terapia de fármacos antidepressivos ou podem ser sintomas residuais inadequadamente tratados com terapia antidepressiva. Além disso, pacientes algumas vezes sofrem de efeitos colaterais relacionados com o sono associados à retirada de terapia antidepressiva.

15 Narcolepsia é uma causa comum de EDS e é um distúrbio neurológico incapacitante que foi primeiramente reconhecido 118 anos atrás por Gélinau, J. B. (De la narcolepsy, Gazette des Hopitaux Paris (1880) 53: 626-628). Narcolepsia é um distúrbio crônico caracterizado por ataques de sono intermitentes, sonolência diurna excessiva, persistente, e manifesta-
20 ções de sono de movimento rápido dos olhos ("REM") anormais, tais como sono-início dos períodos REM, cataplexia, paralisias do sono e alucinações hipnagógicas, ou ambos. A maioria dos pacientes com narcolepsia também têm sono noturno interrompido.

25 Para uma revisão de narcolepsia, ver de um modo geral Chokroverty, S. (ed.), Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects, 22ª edição, Butterworth Heinemann, Boston, Mass. EUA 1999; Aldrich, M., Sleep Medicine, Oxford University Press, Nova Iorque, N.Y. EUA 1999; Vgnotzas, A. N. et al., Annu. Rev. Med. (1999) 50:387-400; e Guilleminault, C, Narcolepsy Syndrome in Principles and
30 Practice of Sleep Medicine, 2ª edição (Kryger, M. H., et al. (eds.), (W. B. Saunders Philadelphia, Pa. EUA 1989), páginas 338-246).

Os sintomas de narcolepsia incluem sonolência diurna excessiva

(EDS), alucinações hipnagógicas e hipnopômicas (alucinações durante transições para e do sono, respectivamente), cataplexia (perda repentina e reversível do tônus muscular), paralisia do sono (uma incapacidade de mover no início do sono ou despertar) e sono REM no início do sono (Guilleminault, C. 1989). Em narcolépticos, o sono ocorre em momentos inapropriados e em situações perigosas e embaraçosas. Embora o tempo de sono total seja próximo do normal, o sono noturno é interrompido por despertares freqüentes (Mittler, M. et al., *Psych Clin. N. Amer.* (1987) 10:593-606).

Cataplexia, uma paralisia temporária, parcial ou completa devido a uma perda repentina de tônus muscular, com consciência não-prejudicada, é tipicamente disparada por fortes emoções repentinas, tais como aquelas que acompanham o riso, raiva e vergonha. Em alguns pacientes, o status cataplético, ou períodos de perda repetitiva de tônus muscular, ocorre e pode durar por horas ou dias.

Narcolepsia também tem sido reportada por ocorrer em outros animais e tem sido mais intensamente estudada em caninos (Foutz, A. S., et al., (1979) *Sleep* 1: 413-421; Nishino, S. e Mignot, E. (1997) *Prog. Neurobiol.* 52: 27-78; Cederberg, R., et al., (1998) *Vet. Rec.* 142, 31- 36). Narcolepsia canina em Doberman, pinshcers e em Labradores caçadores é transmitida como um traço aparentemente recessivo autossômico de gene individual com penetrância completa, canarc-1 (Foutz, A. S., et al., (1979) *Sleep* 1: 413-421; Baker, T.L. e Dement, W. C. (1985), *Canine narcolepsy-cataplexy syndrome: evidence for an inherited monoaminergic-cholinergic imbalance in Brain Mechanisms of Sleep*, D. J. McGinty, R. Drucker-Colin, A. Morrison, e P. L. Parmeggiani, eds. (Nova Iorque: Raven Press), páginas 199-233).

Uma grande quantidade de estudos farmacológicos e fisiológicos tem demonstrado uma íntima similaridade entre narcolepsia humana e canina (Baker, T. L e Dement, W. C. (1985) e Nishino, S. e Mignot, E. (1997)). Esses animais têm todos os sintomas principais definindo narcolepsia em seres humanos, incluindo episódios de cataplexia.

Narcolépticos caninos também exibem sonolência diurna excessiva e períodos de sono interrompidos (Kaitin, K. I. et al., *Electroenceph.*

Clin. Neurophysiol. (1986) 64: 447-454). Antagonistas colinérgicos bloqueiam a cataplexia tanto em narcolépticos caninos quanto seres humanos (Delashaw et al., (1979) Exp. Neurology 66:745-757). Bloqueadores α_1 (tais como prazosina) exacerbam a cataplexia em cachorros e humanos e pode
 5 produzir status cataplético em ambas as espécies (Mignot et al., (1988) Brain Res. 444:184-188; Guilleminault et al., (1988) The Lancet 2: 511).

Fármacos usados para tratar cataplexia e sonolência excessiva em seres humanos também são eficazes em cachorros narcolépticos (Baker e Dement, 1985). Narcolepsia geralmente não se desenvolve até a adoles-
 10 cência em seres humanos, mas ela pode ser vista tão cedo quanto três ou tão tarde quanto 45 anos de idade ou mais velho (Yoss e Daly, (1960) Pediatrics 25:1025-1033; Billiard, (1985) Ann. Clin. Res 17:220-226). A aparência de cataplexia, como um representante variável para o início da narcolepsia/cataplexia, em narcolepsia canina, se desenvolve entre 4 e 24 semanas de
 15 idade.

Aproximadamente 250.000 americanos têm narcolepsia (Aldrich, M. S., New Eng. J. Med. (1990) 323:389-394). Embora casos familiares de narcolepsia tenham sido reportados, a maioria das ocorrências humanas é esporádica, e acredita-se que o distúrbio seja geralmente multigênico e ambiental-
 20 mentalmente influenciado (Honda, Y., e Matsuki, K., Genetic Aspects of Narcolepsy in Handbook of Sleep Disorders, M. Thorpy (ed.) (Marcel Dekker, Inc., Nova Iorque, N. Y. 1990), páginas 217-234). Um fator genético de predisposição é um alelo HLA-DQ específico, HLA-DQB1*0602 (Matsuki, K., et al., (1992) Lancet 339:1052. Mignot, E., et al., (1994) Sleep 17:S60- S67;
 25 Mignot, E. (1998) Neurology 50:S16-S22). Aproximadamente 95% dos narcolépticos têm esse haplótipo HLA, em comparação com somente 30% da população geral (Aldrich, M. S., New Eng. J Med. (1990) 323:389-394).

Um mecanismo auto-imune tem sido reportado em algumas doenças associadas com HLA tais como diabetes juvenil, doença celíaca, lupus
 30 eritematoso sistêmico e artrite reumatóide (Sinha, A. et al., Science (1990) 248:1380-1388); entretanto, todas as tentativas até o momento de testar a hipótese auto-imune para narcolepsia falharam (Mignot, E., et al., Adv. Neu-

roimmunol. (1995) 5:23-37).

5 Foi recentemente reportado que narcolepsia está ligada à disfunção do sistema de peptídeo de hipocretina recentemente descoberta (Hcrt) (orexina). Esse relatório foi baseado em uma anulação nos transcritos do gene receptor 2 de hipocretina (Hcrtr2) em Dobermans e Labradores narcolépticos (Lin, L. et al., Cell (1999) 97: 365-376). Chemelli et al. criou camundongos knockout Hcrt que tiveram anormalidades de controle de sono parecidas com aspectos da narcolepsia (Chemelli, R. M. et al., Cell (1999) 98:437-451), da mesma forma.

10 Narcolepsia requer o gerenciamento de longo prazo dos sintomas (Fry, J., Neurology (1998) 50 (2 Suppl 1): S8-15). Invenções podem ser não-farmacológicas, tais como mudanças de estilo de vida, e farmacológicas, para alívio da sonolência diurna, cataplexia, paralisia do sono, alucinações hipnagógicas e/ou alucinações hipnopômicas.

15 O tratamento farmacológico da narcolepsia é dependente do uso de estimulantes do sistema nervoso central (SNC) para aumentar a vigiância ou para reduzir a quantidade e severidade de ataques catapléticos ou alucinações hipnagógicas. Estimulantes do SNC podem ser eficazes no alívio da sonolência da narcolepsia; entretanto, doses extremamente altas são
20 necessárias para restabelecer a vigiância até níveis normais (Mitler, M. et al., Sleep (1993) 16:306-317). Tais doses podem ter efeitos colaterais muito perigosos.

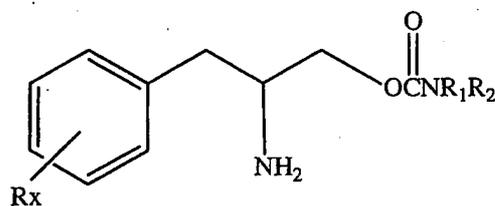
25 Por causa desses efeitos colaterais, a maioria dos narcolépticos usa estimulantes somente quando absolutamente necessário ou usam continuamente baixas doses não capazes de restabelecer os níveis de vigiância normais. "Férias de fármacos" periódicas podem algumas vezes ser empregadas para manter a eficácia dos estimulantes (Mitler, M. S. Sleep (1994) 17: S103-S106). Cochilos freqüentes podem ser eficazes ao permitir períodos de vigiância ao despertar (Aldrich, M. S., Neurology (1992) 42 (S6): 34-
30 43). Cataplexia pode algumas vezes ser tratada com sucesso com antidepressivos tricíclicos ou com inibidores da recaptação de serotonina seletivos (SSRIs), dentre outras medicações. Tanto fármacos antidepressivos tricíclic-

cos quanto SSRIs todos aparentam agir pela produção de metabólitos que ativam receptores noradrenérgicos (Nishino, S. et al., Sleep (1993) 16: 706-712; Mignot, E. et al., Psychopharmacology (1993) 113:76-82). Mesmo com esses tratamentos, acidentes devido à sonolência e cataplexia são comuns e os resultados profissionais e educacionais são significativamente reduzidos em narcolépticos (Broughton, W. A. e Broughton, R. J., Sleep (1994) 17: S45-S49).

Sonolência diurna excessiva (EDS) ou sonolência patológica, seja devido à narcolepsia ou a outras causas, é incapacitante e potencialmente perigosa, uma vez que ela produz episódios de sono não-tencionado, atenção reduzida e erros de desempenho. EDS, independentemente da causa, está ligada a uma variedade de acidentes de transporte e industriais e causa uma redução no desempenho do trabalho e aflição subjetiva considerável. Um agente terapêutico que reduz ou elimina EDS poderia ter importantes implicações não somente para pacientes individuais, mas também para saúde pública e segurança.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção é direcionada a um método de tratamento de distúrbios de sono em um indivíduo, incluindo a sonolência diurna excessiva (EDS) ou sonolência patológica, compreendendo a administração a um indivíduo necessitado de tal tratamento de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I):



(I)

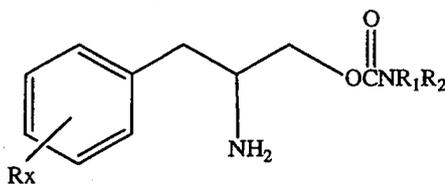
ou um éster ou sal farmacêuticamente aceitável seu, em que

Rx é um membro selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halogênio selecionado de F, Cl, Br e I, alcóxi contendo 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidróxi, trifluormetila e tioalcóxi contendo 1 a 3 átomos de carbono;

x é um número inteiro de 1 a 3, com a condição de que R pode ser o mesmo ou diferente quando x é 2 ou 3;

R₁ e R₂ podem ser os mesmos ou diferentes um do outro e são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arila, arilalquila, cicloalquila de 3 a 7 átomos de carbono; R₁ e R₂ podem ser juntos para formar um heterociclo de 5 a 7 membros substituído com um membro selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, grupos alquila e arila, em que o composto cíclico pode compreender 1 a 2 átomos de nitrogênio e 0 a 1 átomo de oxigênio, em que os átomos de nitrogênio não estão diretamente conectados uns com os outros ou com o átomo de oxigênio.

Modalidades da invenção incluem um método de tratamento de Sonolência Diurna Excessiva (EDS) em um indivíduo, compreendendo o passo de administrar, a um indivíduo necessitado de tal tratamento, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um enantiômero de Fórmula I substancialmente livre de outros enantiômeros ou uma mistura enantiomérica em que um enantiômero de fórmula I predomine:



(I)

ou um sal ou éster farmacologicamente aceitável seu, em que

Rx é um membro selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halogênio selecionado de F, Cl, Br e I, alcóxi contendo 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidróxi, trifluormetila e tioalcóxi contendo 1 a 3 átomos de carbono;

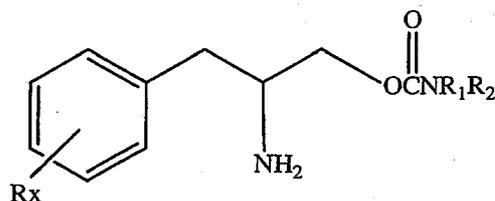
x é um número inteiro de 1 a 3, com a condição de que R pode ser o mesmo ou diferente quando x é 2 ou 3;

R₁ e R₂ podem ser os mesmos ou diferentes um do outro e são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arila, arilalquila, cicloalquila de 3 a 7 átomos de carbono; R₁ e R₂ podem ser juntos para formar um heterociclo de

5 a 7 membros substituído com um membro selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, grupos alquila e arila, em que o composto cíclico pode compreender 1 a 2 átomos de nitrogênio e 0 a 1 átomo de oxigênio, em que os átomos de nitrogênio não estão diretamente conectados uns com os outros ou com o átomo de oxigênio. Preferivelmente, em que Rx, R1 e R2 são todos selecionados de hidrogênio. Preferivelmente em que um enantiômero selecionado do grupo consistindo em fórmula I predomina até a extensão de cerca de 90% ou mais.

10 Mais preferivelmente, em que um enantiômero selecionado do grupo consistindo em fórmula I predomina até a extensão de cerca de 98% ou mais.

Modalidades da invenção incluem o uso, para o preparo de um medicamento para o tratamento de EDS, de um enantiômero selecionado do grupo consistindo em Fórmula I



(I)

15 ou um sal ou éster farmacologicamente aceitável seu, em que

Rx é um membro selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halogênio selecionado de F, Cl, Br e I, alcóxi contendo 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidróxi, trifluormetila e tioalcóxi contendo 1 a 3 átomos de carbono;

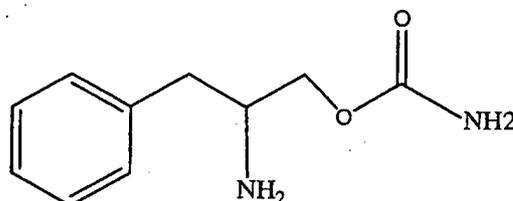
20 x é um número inteiro de 1 a 3, com a condição de que R pode ser o mesmo ou diferente quando x é 2 ou 3;

R₁ e R₂ podem ser os mesmos ou diferentes um do outro e são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arila, arilalquila, cicloalquila de 3 a 7 átomos de carbono; R₁ e R₂ podem ser juntos para formar um heterociclo de 5 a 7 membros substituído com um membro selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, grupos alquila e arila, em que o composto cíclico pode

compreender 1 a 2 átomos de nitrogênio e 0 a 1 átomo de oxigênio, em que os átomos de nitrogênio não estão diretamente conectados uns com os outros ou com o átomo de oxigênio.

5 Modalidades da invenção incluem um método que inclui o uso de um enantiômero de Fórmula I substancialmente livre de outros enantiômeros que é o enantiômero de Fórmula Ib (R)-(beta-aminobenzenopropil)carbamato ou (O-carbamoil-(D)-fenilalaninol) ou uma mistura enantiomérica em que o enantiômero de Fórmula Ib (R)-(beta-aminobenzenopropil)carbamato ou (O-carbamoil-(D)-fenilalaninol) predomi-

10 na.



Fórmula Ib

Fórmula Ib (R)-(beta-aminobenzenopropil)carbamato ou (O-carbamoil-(D)-fenilalaninol) em que o enantiômero de Fórmula Ib (R)-(beta-aminobenzenopropil)carbamato ou (O-carbamoil-(D)-fenilalaninol) predomina

15 até a extensão de cerca de 90% ou mais. Mais preferivelmente, um enantiômero de Fórmula Ib (R)-(beta-aminobenzenopropil)carbamato ou (O-carbamoil-(D)-fenilalaninol) predomina até a extensão de cerca de 98% ou mais.

20 Modalidades da invenção incluem um método em que a causa da EDS é escolhida do grupo consistindo em: anormalidades patológicas do sistema nervoso central (SNC), apoplexia, narcolepsia e hipersônia do SNC idiopática; deficiência de sono, apnéia do sono, apnéia do sono obstrutiva, sono noturno insuficiente, dor crônica, dor aguda, doença de Parkinson, in-

25 continência urinária, fadiga de esclerose múltipla, Distúrbio de Hiperatividade de Déficit de Atenção (ADHD), distúrbio de Alzheimer, depressão maior, distúrbio bipolar, isquemia cardíaca; maus-alinhamentos do marcapasso circadiano corporal com o ambiente, fadiga de vôo, trabalho em turno); e fármacos sedativos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

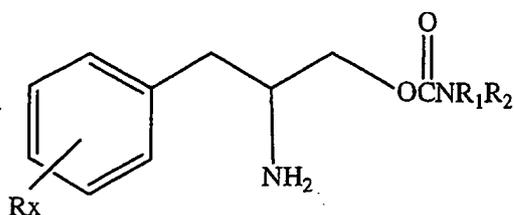
A presente invenção é baseada em parte na descoberta de que fenilalquilaminocarbamatos de Fórmula I têm novas e únicas propriedades farmacológicas. Esses compostos foram mostrados em ambos os modelos animais e em estudos em seres humanos como tendo um efeito ativador ou energizante. Embora o mecanismo preciso de ação não seja completamente entendido, acredita-se que esses compostos não funcionem pelos mesmos mecanismos que a maioria dos outros fármacos estimulantes conhecidos na produção de seus efeitos tipo ativante ou energizante. Entretanto, em animais, tratamento com um fenilalquilaminocarbamato de Fórmula 1 a 30 mg/Kg aumentou fortemente a vigília ativa no gasto de tempo passado no sono leve, no sono profundo e no sono REM durante as primeiras 3 a 4 horas depois da administração. Um efeito rebote foi visto entre 4 - 10 horas após a administração do composto, e um aumento no tempo gasto no sono profundo que gradualmente diminuiu nas horas seguintes. Além disso, o composto de Fórmula I afetou outros parâmetros de sono-vigília; mais especificamente, ele aumentou significativamente a quantidade de mudanças do sono leve e sono REM para vigília, assim como prolongou a latência do início do sono REM.

Por essas duas razões, os compostos de Fórmula I são especialmente adequados para uso como tratamento para EDS e outros distúrbios onde é desejável aumentar a quantidade de tempo que um indivíduo gasta acordado. Dessa forma, esses compostos podem ser usados de forma segura para esse propósito de proporcionar tratamento eficaz da EDS independentemente da etiologia precisa do distúrbio do sono subjacente.

Tipicamente, doses de um composto de Fórmula I poderiam se iniciar a 10 - 25 mg/dia e aumento em incrementos de cerca de 10 - 25 mg/dia por semana até os efeitos colaterais interferirem ou uma resposta adequada ser obtida, com uma dose máxima na faixa de 500 mg/dia até 2000 mg/dia.

Um composto de Fórmula I consiste no enantiômero (D) da estrutura mostrada abaixo, em que $R_x = R_1 = R_2 =$ hidrogênio, na estrutura

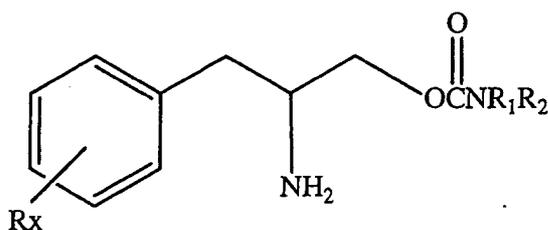
mostrada abaixo o grupo amino é direcionado para baixo do plano do papel,



Esse composto é o enantiômero (R), se nomeado pela estrutura e é, dessa forma, (R)-(beta-aminobenzenopropil)carbamato. Esse composto é o enantiômero dextrorrotatório e pode, dessa forma, também ser nomeado
 5 O-carbamoil-(D)-fenilalaninol e é referido aqui como o "composto teste". Os dois nomes químicos podem ser usados de forma intercambiável nessa especificação.

Esse composto tem sido testado em vários modelos animais e em seres humanos e tem demonstrado efeitos incluindo vigília ativa fortemente aumentada no gasto de tempo no sono leve, no sono profundo e no
 10 sono REM durante as primeiras 3 a 4 horas depois da administração. Além disso, esse composto aumentou significativamente a quantidade de mudanças de sono leve e de sono REM em vigília assim como prolongou a latência do início do sono REM. O composto também demonstrou efeitos estimulantes ou energizantes na Atividade Locomotora Espontânea em modelos de
 15 Ratos e de Camundongos.

Dessa forma, em algumas modalidades, a presente invenção é direcionada para um método de prevenção ou redução da severidade da EDS. O método compreendendo a administração a um indivíduo necessitado
 20 disso de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto selecionado do grupo consistindo em fenilalquilaminocarbamatos da seguinte fórmula I:



Fórmula I

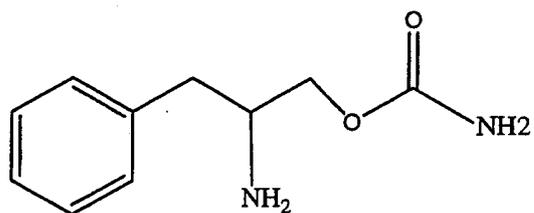
ou um enantiômero, diastereoisômero, racemato ou misturas suas, ou um

sal ou éster farmacêuticamente aceitável seu, em que:

Rx é um membro selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halogênio selecionado de F, Cl, Br e I, alcóxi contendo 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidróxi, trifluormetila e tioalcóxi contendo 1 a 3 átomos de carbono; x é um número inteiro de 1 a 3, com a condição de que R pode ser o mesmo ou diferente quando x é 2 ou 3;

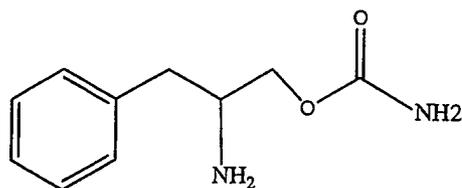
R₁ e R₂ podem ser os mesmos ou diferentes um do outro e são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arila, arilalquila, cicloalquila de 3 a 7 átomos de carbono; R₁ e R₂ podem ser juntos para formar um heterociclo de 5 a 7 membros substituído com um membro selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, grupos alquila e arila, em que o composto cíclico pode compreender 0 a 2 átomos de nitrogênio e 0 a 1 átomo de oxigênio, em que os átomos de nitrogênio não estão diretamente conectados uns com os outros ou com o átomo de oxigênio e os sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis seus.

O presente método também inclui o uso de um composto selecionado do grupo consistindo em Fórmula I, em que Rx, R₁ e R₂ são preferivelmente selecionados de hidrogênio, esse sendo a fórmula la abaixo:



Fórmula Ia

O presente método também inclui o uso do enantiômero D selecionado do grupo consistindo em Fórmula I ou uma mistura enantiomérica em que o enantiômero D selecionado do grupo consistindo em fórmula Ia predomina em que Rx, R₁ e R₂ são preferivelmente selecionados de hidrogênio, este sendo O-carbamoil-(D)-fenilalaninol. Fórmula Ib abaixo; (nota na Fórmula Ib, isto é, o enantiômero D, conforme mostrado, o grupo amino no carbono quiral é orientado para dentro do plano do papel)



Fórmula Ib

Para misturas enantioméricas, em que um enantiômero selecionado do grupo consistindo em Fórmula I predomina, preferivelmente, um enantiômero selecionado do grupo consistindo em Fórmula I predomina até a
 5 extensão de cerca de 90% ou mais. Mais preferivelmente, um enantiômero selecionado do grupo consistindo em Fórmula I predomina até a extensão de cerca de 98% ou mais.

Os compostos de Fórmula I podem ser sintetizados por métodos conhecidos por um versado na técnica. Os sais e ésteres dos compostos de
 10 Fórmula (I) podem ser produzidos pelo tratamento do composto com um ácido orgânico ou mineral adequado (HX) em um solvente adequado ou por outros meios bem-conhecidos por aqueles indivíduos versados na técnica.

Detalhes dos esquemas reacionais acima para sintetizar compostos de Fórmula (I), assim como exemplos representativos no preparo de compostos específicos têm sido descritos na Patente U.S. Nº 5705640, na
 15 Patente U.S. Nº 5756817, na Patente U.S. Nº 5955499, na Patente U.S. Nº 6140532, todas aqui incorporadas por referência nas suas totalidades.

Da Fórmula I é evidente que alguns dos compostos da invenção têm pelo menos um e possivelmente mais átomos de carbono assimétricos.
 20 É tencionado que a presente invenção inclua em seu escopo as formas isoméricas estereoquimicamente puras dos compostos, assim como seus racematos. Formas isoméricas estereoquimicamente puras podem ser obtidas pela aplicação de princípios conhecidos na técnica. Diastereoisômeros podem ser separados por métodos de separação físicos tais como cristalização
 25 fracionada e técnicas de cromatografia, e enantiômeros podem ser separados uns dos outros pela cristalização seletiva dos sais diastereoisoméricos com ácidos ou bases opticamente ativos ou por cromatografia quiral. Estereoisômeros puros também podem ser preparados sinteticamente a partir de

materiais de partida estereoquimicamente puros apropriados, ou pelo uso de reações estereosseletivas.

5 Durante qualquer um dos processos para o preparo dos compostos da presente invenção, pode ser necessário ou desejável proteger grupos reativos ou sensíveis em qualquer uma das moléculas envolvidas. Isso pode ser alcançado através de grupos protetores convencionais, tais como aqueles descritos em Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; e T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Terceira Edição, John Wiley & Sons, 10 1999. Os grupos protetores podem ser removidos em um estágio subsequente conveniente usando métodos conhecidos da técnica.

Outras modalidades da invenção incluem o uso, para o preparo de um medicamento para o tratamento da EDS, de um dos compostos ou enantiômeros ou misturas enantioméricas descritas acima ou um sal ou éster farmacologicamente aceitável seu.

Todas as patentes U.S. que foram mencionadas acima juntamente com os compostos usados na presente invenção são aqui incorporados por referência.

Definições

20 Por conveniência, certos termos empregados no relatório descritivo, exemplos e reivindicações em anexo são coletados aqui. É para ser entendido que essa invenção não está limitada à metodologia, protocolos, espécies animais ou gêneros particulares, e reagentes descritos, uma vez que tais podem variar. É também para ser entendido que a terminologia aqui 25 utilizada é para somente o propósito de descrever modalidades particulares, e não é tencionada para limitar o escopo da presente invenção que será limitada somente pelas reivindicações em anexo.

Conforme aqui utilizado, o termo "Sonolência Diurna Excessiva" (EDS) deve ser usado de forma intercambiável com o termo "sonolência patológica" e deve significar uma condição na qual um indivíduo se sente muito 30 sonolento durante o dia e tem uma dificuldade de resistir ao desejo de adormecer, quer o indivíduo tenha tido tempo noturno de sono suficiente ou não.

Sonolência excessiva é definida como sonolência ocorrendo em uma situação onde um indivíduo poderia esperar estar acordado e alerta. Clinicamente, os sintomas da EDS podem ser quantificados e medidos de uma variedade de formas, incluindo, mas sem se limitar, ao: Teste de Latência de Sono

5 Múltipla (MSLT) (ver Carskadon MA e Dement WC, *Sleep* 1982; 5 Suppl 2: S67-72), a Manutenção do Teste de Vigília (MWT) (ver Mitler MM, et al. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1982; 53(6): 658-61) ou a Escala de Sonolência de Stanford (SSS) (ver Hoddes E et al., *Psychophysiology*, 1973; 10(4): 431-6) (ver também, Arand D et al. *Sleep*, 2005; 28(1): 123-144). As

10 causas de EDS são múltiplas e o uso do termo EDS aqui não é tencionado para implicar qualquer causa ou etiologia particular. Pessoas com EDS frequentemente cochilam, dormitam ou caem adormecidas em situações onde elas precisam ou querem ficar completamente despertas e alertas. A diagnose

15 pode ser feita quando os sintomas de EDS interferem significativamente com a capacidade de uma pessoa se concentrar e desempenhar tarefas diárias e rotineiras tais como trabalho, responsabilidades familiares, dirigir um carro ou operar outras máquinas perigosas ou qualidade de vida em geral.

Conforme aqui utilizado, o termo "distúrbio mental" e "doença

20 mental" se referem àqueles providos no Diagnostic and Statistical Manual (DSM IV), American Psychological Association (APA). Esses distúrbios mentais incluem, mas não estão limitados, a distúrbios afetivos, depressão maior e distúrbios depressivos relacionados. Exemplos de distúrbios afetivos incluem distúrbios de humor, distúrbio maníaco, distúrbio depressivo maior e

25 distúrbio afetivo bipolar. Distúrbios de humor incluem, mas não estão limitados, a distúrbios depressivos incluindo depressão maior com ou sem características psicóticas, distúrbio distímico, distúrbios bipolares (I e II) e distúrbios

ciclotímicos.

Conforme aqui utilizado, o termo "indivíduo" refere-se a um animal, preferivelmente um mamífero, e mais preferivelmente um ser humano, o

30 qual tenha sido o objeto de tratamento, observação ou experimento.

O termo "quantidade terapêuticamente eficaz", conforme aqui

utilizado, significa aquela quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que elicia a resposta biológica ou medicinal em um sistema tecidual, animal ou humano que está sendo procurado por um pesquisador, veterinário, doutor médico ou outro clínico, o qual inclui o alívio de um ou mais dos sinais ou sintomas da doença ou distúrbio sendo tratado.

O termo "quantidade profilaticamente eficaz" é tencionado para significar aquela quantidade de um fármaco farmacêutico que irá prevenir ou reduzir o risco de ocorrência do evento biológico ou médico que é procurado para ser prevenido, em um tecido, sistema, animal ou humano, por um pesquisador, veterinário, doutor médico ou outro clínico.

O termo "sais ou ésteres farmacêuticamente aceitáveis" deve significar sais ou ésteres não-tóxicos dos compostos empregados nessa invenção, os quais são geralmente preparados pela reação do ácido livre com uma base inorgânica ou orgânica adequada ou a base livre com um ácido orgânico ou inorgânico adequado. Exemplos de tais sais incluem, mas não estão limitados, a acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartarato, borato, brometo, cálcio, edetato de cálcio, camsilato, carbonato, cloreto, clavulanato, citrato, dicloridrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, hidroxinaftoato, iodeto, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbrometo, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamaote, palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potássio, salicilato, sódio, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartarato, teoclato, tosilato, trietiodeto, valerato.

Os termos "indivíduo" ou "paciente" são usados aqui de forma intercambiável e como usados aqui significam qualquer mamífero, incluindo, mas sem se limitar, a serem seres humanos incluindo um paciente ou indivíduo humano, ao qual as composições da invenção podem ser administradas. O termo mamíferos inclui pacientes humanos e primatas não-humanos, assim como animais experimentais tais como coelhos, ratos e camundongos, e outros animais.

O termo "um paciente necessitado de tratamento", conforme aqui utilizado, se refere a qualquer indivíduo ou paciente o qual atualmente tenha ou possa desenvolver qualquer uma das síndromes ou distúrbios acima, incluindo qualquer condição ou distúrbio no qual o indivíduo gaste uma
5 quantidade excessiva de tempo em um estado de sono ou incapaz de manter um grau satisfatório de vigília durante um período do dia quando a vigília é requerida ou desejada, ou qualquer outro distúrbio no qual a condição ou prognose clínica presente do paciente possa beneficiar da administração de um ou mais compostos de Fórmula (I) sozinho ou em combinação com outra
10 intervenção terapêutica incluindo, mas sem se limitar, a outra medicação.

O termo "tratando" ou "tratamento", conforme aqui utilizado, refere-se a qualquer indício de sucesso na prevenção ou melhora de uma injúria, patologia ou condição, incluindo qualquer parâmetro objetivo ou subjetivo tal como abatimento; remissão; diminuição dos sintomas ou tornando a injúria,
15 patologia ou condição mais tolerável ao paciente; redução na taxa de degeneração ou declínio ou piora da doença; tornando o ponto final da piora menos debilitante; ou melhorando o bem-estar físico ou mental do indivíduo. O tratamento ou melhoria dos sintomas pode ser baseado em parâmetros objetivos ou subjetivos; incluindo os resultados de um exame físico, estudo do
20 sono, exame neurológico e/ou avaliações psiquiátricas. Concordantemente, o termo "tratando" ou "tratamento" inclui a administração dos compostos ou agentes da presente invenção para proporcionar um estado de alerta aumentado ou uma necessidade diminuída para ou desejo por sono. Em alguns exemplos, o tratamento com os compostos da presente invenção será
25 feito juntamente com outros compostos para proporcionar um estado de alerta aumentado ou uma necessidade diminuída para ou desejo por sono ou para prevenir, inibir ou interromper o progresso da EDS.

O termo "efeito terapêutico", conforme aqui utilizado, se refere à provisão eficaz da ação acima descrita.

30 O termo "uma quantidade terapeuticamente eficaz", conforme aqui utilizado, se refere a uma quantidade suficiente de um ou mais dos compostos da invenção para produzir um efeito terapêutico, conforme defini-

do acima, em um indivíduo ou paciente necessitado de tal tratamento de neuroproteção.

Conforme aqui utilizado, o termo "administração concomitante" ou "administração de combinação" de um composto, agente terapêutico ou fármaco conhecido com um composto da presente invenção significa a administração de uma medicação ou fármaco conhecido e, além disso, um ou mais compostos da invenção em tal tempo que tanto o fármaco conhecido quanto o composto terão um efeito terapêutico. Em alguns casos, esse efeito terapêutico será sinérgico. Tal administração concomitante pode envolver a administração concorrente (isto é, ao mesmo tempo), anterior ou subsequente do fármaco conhecido em relação à administração de um composto da presente invenção. Uma pessoa normalmente versada na técnica poderia não ter dificuldade em determinar o momento, seqüência e dosagens apropriadas de administração para fármacos particulares e compostos da presente invenção.

Além disso, em algumas modalidades, os compostos dessa invenção serão usados, seja sozinhos ou em combinação uns com os outros, ou em combinação com um ou mais outras medicações terapêuticas conforme descrito acima, ou seus sais ou ésteres, para produzir um medicamento para o propósito de proporcionar tratamento para EDS ou condições relacionadas para um paciente ou indivíduo necessitado disso.

Conforme aqui utilizado, o termo "alquila C₁-C₄" refere-se a hidrocarbonetos alifáticos substituídos ou não-substituídos com de 1 a 4 átomos de carbono. Especificamente incluídos na definição de "alquila" são aqueles hidrocarbonetos alifáticos que são opcionalmente substituídos. Numa modalidade preferida da presente invenção, o alquila C₁-C₄ é ou não-substituído ou substituído com fenila.

Conforme aqui utilizado, o termo "composto teste" (tc) ou "COMPOSTO TESTE" (TC) significa o sal de cloridrato de (R)-(beta-aminobenzenopropil)-carbamato o qual também pode ser nomeado O-carbamoil-(D)-fenilalaninol. Esse composto é o enantiômero (R), mostrado como fórmula Ib, estruturalmente e é também o enantiômero dextro-rotatório.

Composto teste também é referido como R228060 na legenda das Tabelas 1 - 4.

O termo "fenila", conforme aqui utilizado, seja usado sozinho ou como parte de outro grupo, é definido como um grupo de anel hidrocarboneto aromático substituído ou não-substituído com 6 átomos de carbono. Especificamente incluído na definição de "fenila" são aqueles grupos fenila que são opcionalmente substituídos. Por exemplo, em uma modalidade preferida da presente invenção, o grupo "fenila" é ou não-substituído ou substituído com halogênio, alquila C₁-C₄, alcóxi C₁-C₄, amino, nitro ou ciano.

Métodos são conhecidos na técnica para determinar doses terapêuticamente e profilaticamente eficazes para a presente composição farmacêutica. Por exemplo, para uso como um tratamento para EDS, os compostos dessa invenção podem ser empregados em uma dose diária na faixa de cerca de 0,1 mg até 1000 mg geralmente em um regime de 1 a 3 vezes por dia, para um adulto humano médio. A quantidade eficaz, entretanto, pode ser variada dependendo do composto particular usado, do modo de administração, da força da preparação, do modo de administração, e do avanço da condição da doença. Além disso, fatores associados com o paciente particular sendo tratado, incluindo idade do paciente, peso, dieta e tempo de administração, irão resultar na necessidade de ajustar as dosagens.

O composto pode ser administrado a um indivíduo por qualquer via convencional de administração, incluindo, mas sem se limitar, às vias intravenosa, oral, subcutânea, intramuscular, intradérmica e parenteral. Dependendo da via de administração, compostos de Fórmula (I) podem ser constituídos em qualquer forma. Por exemplo, formas adequadas para administração oral incluem formas sólidas, tais como pílulas, cápsulas de gel, comprimidos, caplets, cápsulas (cada um incluindo formulações de liberação imediata, liberação programada e liberação sustentada), grânulos e pós. Formas adequadas para administração oral também incluem formas líquidas, tais como soluções, xaropes, elixires, emulsões e suspensões. Além disso, formas úteis para administração parenteral incluem emulsões, suspensões e soluções estéreis.

Para preparar as composições farmacêuticas dessa invenção, um ou mais compostos de fórmula (I) ou sal seu como o ingrediente ativo é intimamente misturado com um veículo farmacêutico de acordo com técnicas de composição farmacêuticas convencionais. Veículos são necessários e excipientes farmacêuticamente inertes incluindo, mas sem se limitar, a aglutinantes, agentes suspensores, lubrificantes, flavorizantes, adoçantes, conservantes, corantes e revestimentos. No preparo das composições na forma de dosagem oral, qualquer um dos veículos farmacêuticos usuais pode ser empregado. Por exemplo, para preparações orais líquidas, veículos e aditivos adequados incluem água, glicóis, óleos, alcoóis, agentes flavorizantes, conservantes, agentes corantes e semelhantes. Para preparações orais sólidas, veículos e aditivos adequados incluem amidos, açúcares, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e semelhantes.

Para uso parenteral, o veículo irá geralmente compreender água estéril ou solução salina, embora outros ingredientes, por exemplo, para propósitos tais como de ajudar na solubilidade ou conservação, possam ser incluídos. Suspensões injetáveis também podem ser preparadas, em cujo caso veículos líquidos adequados, agentes suspensores e semelhantes podem ser empregados.

Devido à sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam a forma de unidade de dosagem oral mais vantajosa, em cujo caso os veículos farmacêuticos sólidos são obviamente empregados. Caso desejado, comprimidos podem ser revestidos com açúcar ou revestidos entericamente por técnicas padrão. Supositórios podem ser preparados, em cujo caso manteiga de cacau poderia ser usada como o veículo. Os comprimidos ou pílulas podem ser revestidos ou, de outra forma, compostos para proporcionar uma forma de dosagem permitindo a vantagem de ação prolongada. Por exemplo, o comprimido ou pílulas pode compreender um componente de dosagem interna e um de dosagem externa, o último estando na forma de um envelope em relação ao primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica, a qual serve para resistir à

desintegração no estômago e permite que o componente interno passe intacto no duodeno ou seja retardado na liberação. Uma variedade do material pode ser usada para tais camadas ou revestimentos entéricos, tais materiais incluindo uma variedade de ácidos poliméricos com tais materiais tais como laca purificada, álcool cetílico e acetato de celulose.

Fármaco ativo também pode ser distribuído pelo uso e anticorpos monoclonais como veículos individuais para os quais as moléculas de composto estão acopladas. Fármaco ativo também pode ser acoplado com polímeros solúveis como veículos de fármaco alvejáveis. Tais polímeros podem incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, poliidroxi-propilmetacrilamida-fenol, poliidroxi-etil-aspartamida-fenol ou polietilenoxidopolilisina substituído com resíduos de palmitoila. Além disso, fármacos ativos podem ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis úteis em conseguir a liberação controlada de um fármaco, por exemplo, ácido polilático, ácido poliglicólico, copolímeros do ácido polilático e poliglicólico, poliepsílon-caprolactona, ácido poliidroxi-butírico, poliortoésteres, poliacetais, poliidropiranos, policianoacrilatos e blocos de copolímeros de hidrogéis ligados de forma cruzada ou anfifáticos.

Preferivelmente, essas composições estão em formas de dosagem unitárias tais como comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, grânulos, soluções ou suspensões parenterais estéreis, borrifos líquidos ou aerossol medidos, gotas, ampolas, dispositivos auto-injetores ou supositórios, para administração oral parenteral, intranasal, sublingual ou retal, ou para administração por inalação ou insuflação.

Alternativamente, a composição pode ser apresentada em uma forma adequada para uma administração de uma vez por semana ou de uma vez por mês; por exemplo, um sal insolúvel do composto ativo, tal como o sal de decanoato, pode ser adaptado para proporcionar um preparo de depósito para injeção intramuscular.

As composições farmacêuticas aqui irão conter, por unidade de dosagem, por exemplo, comprimido, cápsula, pó, injeção, colher de chá cheia, supositório e semelhantes, uma quantidade do ingrediente ativo ne-

cessária para distribuir uma dose eficaz conforme descrito acima. Por exemplo, as composições farmacêuticas aqui podem conter, por unidade de unidade de dosagem, de cerca de 10 até cerca de 1000 mg do ingrediente ativo. Preferivelmente a faixa é de cerca de 25 até cerca de 200 mg do ingrediente ativo.

Em algumas modalidades da presente invenção, compostos de carbamato adequados para uso na prática dessa invenção serão administrados ou individualmente ou concomitantemente com pelo menos um ou mais outros compostos ou agentes terapêuticos, por exemplo, com outros agentes que tendem a aumentar o alerta ou a vigília. Nessas modalidades, a presente invenção proporciona métodos para tratar ou prevenir EDS em um paciente. O método inclui a etapa de: administrar a um paciente necessitado de tratamento, uma quantidade eficaz de um dos compostos de carbamato aqui descritos juntamente com uma quantidade eficaz de um ou mais outros compostos ou agentes terapêuticos que têm a capacidade de proporcionar efeitos combinados vantajosos tais como a capacidade de aumentar os efeitos ativadores dos compostos da invenção.

É entendido que os substituintes e os padrões de substituição nos compostos da presente invenção podem ser selecionados por um dos indivíduos normalmente versados na técnica para proporcionar compostos que são quimicamente estáveis e que podem ser prontamente sintetizados por técnicas conhecidas na técnica, assim como pelos métodos aqui fornecidos.

A presente invenção inclui o uso de enantiômeros isolados de Fórmula I. Numa modalidade preferida, uma composição farmacêutica compreendendo o S-enantiômero isolado de Fórmula I é usada para proporcionar tratamento a um indivíduo. Em outra modalidade preferida, uma composição farmacêutica compreendendo o R-enantiômero isolado de Fórmula I é usada para proporcionar tratamento a um indivíduo.

A presente invenção também inclui o uso de misturas de enantiômeros de Fórmula I. Num aspecto da presente invenção, um enantiômero irá predominar. Um enantiômero que predomina na mistura é um que está

presente na mistura em uma quantidade maior do que qualquer um dos outros enantiômeros presentes na mistura, por exemplo, em uma quantidade maior do que 50%. Num aspecto, um enantiômero irá predominar até a extensão de 90% ou até a extensão de 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% ou 98% ou mais. Numa modalidade preferida, o enantiômero que predomina em uma composição compreendendo um composto de Fórmula I é o S-enantiômero de Fórmula I.

A presente invenção proporciona métodos do uso de enantiômeros e misturas enantioméricas dos compostos representados pela Fórmula I.

Um enantiômero de carbamato de Fórmula I contém um carbono quiral assimétrico na posição benzílica, o qual é o segundo carbono alifático adjacente ao anel fenila.

Um enantiômero que é isolado é um o qual é substancialmente livre do enantiômero correspondente. Dessa forma, um enantiômero isolado refere-se a um composto que é separado através de técnicas de separação ou preparado livre do correspondente enantiômero.

O termo "substancialmente livre", conforme aqui utilizado, significa que o composto compreende uma proporção significativamente maior de um enantiômero. Em modalidades preferidas, o composto inclui pelo menos cerca de 90% em peso de um enantiômero preferido. Em outras modalidades da invenção, o composto inclui pelo menos cerca de 99% em peso de um enantiômero preferido. Enantiômeros preferidos podem ser isolados a partir de misturas racêmicas por qualquer método conhecido pelas pessoas versadas na técnica, incluindo cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e a formação e cristalização de sais quirais, ou enantiômeros preferidos podem ser preparados pelos métodos aqui descritos.

Compostos de Carbamato como Medicamentos:

A presente invenção proporciona misturas racêmicas, misturas enantioméricas e enantiômeros isolados de Fórmula I como medicamentos.

Os compostos de carbamato são formulados como medicamentos para proporcionar o tratamento para a EDS e condições relacionadas em um indivíduo.

Em geral, os compostos de carbamato da presente invenção podem ser administrados como composições farmacêuticas por qualquer método conhecido na técnica para administrar fármacos terapêuticos incluindo oral, bucal, tópica, sistêmica (por exemplo, transdérmica, intranasal ou por supositório), ou parenteral (por exemplo, injeção intramuscular, subcutânea ou intravenosa). Administração dos compostos diretamente no sistema nervoso pode incluir, por exemplo, administração nas vias intracerebral, intraventricular, intracerebealventricular, intratecal, intacisternal, intra-espinhal ou peri-espinhal de administração por distribuição através de agulhas intracraniais ou intravertebrais ou catéteres com ou sem dispositivos de bomba.

Composições podem tomar a forma de comprimidos, pílulas, cápsulas, semi-sólidos, pós, formulações de liberação sustentada, soluções, suspensões, emulsões, xaropes, elixires, aerossóis ou quaisquer outras composições apropriadas; e compreendem pelo menos um composto dessa invenção em combinação com pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável. Excipientes adequados são bem-conhecidos pelas pessoas normalmente versadas na técnica e eles, e os métodos de formulação das composições, podem ser encontrados em tais referências padrões como Alfonso AR: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton PA, 1985, a descoberta da qual é aqui incorporada por referência na sua totalidade e para todos os propósitos. Veículos líquidos adequados, especialmente para soluções injetáveis, incluem água, solução salina aquosa, solução de dextrose aquosa e glicóis.

Os compostos de carbamato podem ser fornecidos como suspensões aquosas. Suspensões aquosas da invenção podem conter um composto de carbamato misturado com excipientes adequados para a produção de suspensões aquosas. Tais excipientes podem incluir, por exemplo, um agente suspensor, tal como carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipróilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto e goma acácia, e agentes dispersantes ou umidificantes tais como um fosfatídeo de ocorrência natural (por exemplo, lecitina), um produto de condensação de um óxido de alquilenos com um ácido graxo (por exemplo,

estearato de polioxietileno), um produto de condensação do óxido de etileno com um álcool alifático de cadeia longa (por exemplo, heptadecaetilenoxice-
tanol), um produto de condensação de óxido de etileno com um éster parcial
derivado de um ácido graxo e um hexitol (por exemplo, monoleato de polio-
xietileno sorbitol), ou um produto de condensação de óxido de etileno com
um éster parcial derivado de ácido graxo e um anidrido de hexitol (por e-
xemplo, monoleato de polioxietileno sorbitan).

A suspensão aquosa pode também conter um ou mais conser-
vantes tais como p-hidroxibenzoato de etila ou n-propila, um ou mais agen-
tes corantes, um ou mais agentes flavorizantes e um ou mais agentes ado-
çantes, tais como sacarose, aspartame ou sacarina. Formulações podem ser
ajustadas para a osmolaridade.

Suspensões oleosas para uso nos presentes métodos podem
ser formuladas pela suspensão de um composto de carbamato em um óleo
vegetal, tal como óleo de araquis, óleo de oliva, óleo de sésamo ou óleo de
coco, ou em um óleo mineral tal como parafina líquida; ou uma mistura des-
ses. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante, tal como
cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Agentes adoçantes podem
ser adicionados para proporcionar uma preparação oral palatável, tal como
glicerol, sorbitol ou sacarose. Essas formulações podem ser conservadas
pela adição de um antioxidante tal como ácido ascórbico. Como um exemplo
de veículo de óleo injetável, ver Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281: 93-102,
1997. As formulações farmacêuticas da invenção também podem estar na
forma de emulsões óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal
ou um óleo mineral, descrito acima, ou uma mistura desses.

Agentes emulsificantes adequados incluem gomas de ocorrência
natural, tais como goma acácia e goma de tragacanto, fosfatídeos de ocor-
rência natural, tais como lecitina de soja, ésteres ou ésteres parciais deriva-
dos de ácidos graxos e anidridos de hexitol, tais como monoleato de sorbi-
tan, e produtos de condensação desses ésteres parciais com óxido de etile-
no, tais como monoleato de polioxietileno sorbitan. A emulsão também pode
conter agentes adoçantes e agentes flavorizantes, como na formulação de

xaropes e elixires. Tais formulações podem também conter um calmante, um conservante ou um agente corante.

5 O composto de escolha, sozinho ou em combinação com outros componentes adequados, pode ser feito em formulações de aerossol (isto é, eles podem ser "nebulizados") para serem administrados através de inalação. Formulações de aerossol podem ser colocadas em propelentes pressurizados aceitáveis, tais como diclorodifluormetano, propano, nitrogênio e semelhantes.

10 Formulações da presente invenção adequadas para administração parenteral, tais como, por exemplo, pelas vias intra-articular (nas juntas), intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal e subcutânea, podem incluir soluções aquosas e não-aquosas de injeção estéril isotônicas, as quais podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do receptor tencionado, e sus-
15 pensões estéreis aquosas e não-aquosas que podem incluir agentes suspensores, solubilizantes, agentes espessantes, estabilizantes e conservantes. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água e solução de Ringer, um cloreto de sódio isotônico. Além disso, óleos fixos estéreis podem ser convencionalmente empregados como um
20 solvente ou meio de suspensão. Para esse propósito, qualquer óleo fixo suave pode ser empregado, incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disso, ácidos graxos, tais como ácido oléico, podem da mesma forma ser usados no preparo de injetáveis. Essas soluções são estéreis e geralmente livres de matéria indesejável.

25 Onde os compostos são suficientemente solúveis, eles podem ser dissolvidos diretamente em solução salina normal com ou sem o uso de solventes orgânicos adequados, tais como propilenoglicol ou polietilenoglicol. Dispersões dos compostos finamente divididos podem ser compostas em amido aquoso ou em solução de carboximetilcelulose sódica, ou em um
30 óleo adequado, tal como óleo de araquis. Essas formulações podem ser esterilizadas por técnicas de esterilização convencionais bem-conhecidas. As formulações podem conter substâncias adjuvantes farmacologicamente acei-

táveis conforme requerido para aproximar das condições fisiológicas, tais como ajuste de pH e agentes tamponantes, agentes de ajuste de toxicidade, por exemplo, acetato de sódio, cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de cálcio, lactato de sódio e semelhantes.

5 A concentração de um composto de carbamato nessas formulações pode variar amplamente, e será selecionada primariamente baseando-se em volumes fluidos, viscosidades, peso corporal e semelhantes, de acordo com o modo particular de administração selecionado e com as necessidades do paciente. Para administração IV, a formulação pode ser uma pre-
10 preparação injetável estéril, tal como uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Essa suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida usando aqueles agentes de dispersão ou umidificação adequados e os agentes de suspensão. A preparação injetável estéril pode tam-
15 bém ser uma solução ou suspensão injetável estéril em diluentes ou solventes parenteralmente aceitáveis não-tóxicos, tal como uma solução de 1,3-butanodiol. As formulações dos recomendados podem ser apresentadas em recipientes de dose unitária ou de múltiplas doses fechados, tais como ampolas e frascos. Soluções e suspensões injetáveis podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos e comprimidos do tipo previamente descrito.

20 Um composto de carbamato adequado para uso na prática dessa invenção pode ser e é preferivelmente administrado oralmente. A quantidade de um composto da presente invenção na composição pode variar amplamente, dependendo do tipo de composição, tamanho de uma dosagem unitária, tipo de excipientes e outros fatores bem-conhecidos por aquelas
25 pessoas normalmente versadas na técnica. Em geral, a composição final pode compreender, por exemplo, de 0,000001 por cento em peso (% p) até 50% em peso do composto carbamato, preferivelmente de 0,00001% p até 25% p, com o restante sendo o excipiente ou excipientes.

30 Formulações farmacêuticas para administração oral podem ser formuladas usando veículos farmacêuticamente aceitáveis bem-conhecidos na técnica em dosagens adequadas para administração oral. Tais veículos capacitam as formulações farmacêuticas de serem formuladas em formas de

dosagem unitárias como comprimidos, pílulas, pó, drágeas, cápsulas, líquidos, pastilhas, géis, xaropes, pastas, suspensões, etc. adequadas para ingestão pelo paciente.

5 Formulações adequadas para administração oral podem consistir em (a) soluções líquidas, tais como uma quantidade eficaz da formulação farmacêutica suspensa em um diluente, tal como água, solução salina ou PEG 400. (b) cápsulas, sachês ou comprimidos, cada um contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente ativo, como líquidos, sólidos, grânulos ou gelatina; (c) suspensões em um líquido apropriado; e (d) emulsões
10 adequadas.

Preparações farmacêuticas para uso oral podem ser obtidas através da combinação dos compostos da presente invenção com um excipiente sólido, opcionalmente moendo a mistura resultante, e processando a mistura de grânulos, depois adicionando compostos adicionais adequados,
15 caso desejado, para obter comprimidos ou núcleos de drágeas. Excipientes sólidos adequados são enchimentos de proteína ou carboidrato e incluem, mas não estão limitados, a açúcares, incluindo lactose, sacarose, manitol ou sorbitol; amido de milho, trigo, arroz, batata ou outras plantas; celulose, tal como metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose ou carboximetilcelulose de sódio; e gomas, incluindo arábica e de tragacanto; assim
20 como proteínas tais como gelatina e colágeno.

Caso desejado, agentes desintegrantes ou solubilizantes podem ser adicionados, tais como a polivinilrolidona ligada de forma cruzada, ágar, ácido algínico ou um sal seu, tal como alginato de sódio. Formas de comprimidos podem incluir um ou mais de lactose, sacarose, manitol, sorbitol, fosfatos de cálcio, amido de milho, amido de batata, celulose microcristalina, gelatina, dióxido de silício coloidal, talco, estearato de magnésio, ácido esteárico e outros excipientes, corantes, enchimentos, aglutinantes, diluentes, agentes tamponantes, agentes umidificantes conservantes, agentes flavorizantes, corantes, agentes desintegrantes e veículos farmacêuticamente
25 compatíveis. Formas de pastilha podem compreender o ingrediente ativo em um flavor, por exemplo, sacarose, assim como pastilhas compreendendo o
30

ingrediente ativo em uma base inerte, tal como gelatina e glicerina ou sacarose e emulsões de acácia, géis e semelhantes contendo, além do ingrediente ativo, veículos conhecidos na técnica.

Os compostos da presente invenção também podem ser administrados na forma de supositórios para administração retal do fármaco. Essas formulações podem ser preparadas pela mistura do fármaco com um excipiente não-irritante adequado que seja sólido em temperaturas normais, porém líquido nas temperaturas retais e irá, conseqüentemente, fundir no reto para liberar o fármaco. Tais materiais são manteiga de cacau e polietileno-glicóis.

Os compostos da presente invenção também podem ser administrados pelas vias intranasal, intra-ocular, intravaginal e intra-retal, incluindo formulações de supositórios, insuflação, pós e aerossol (para exemplos de inalantes esteróides, ver Rohatagi, *J. Clin. Pharmacol.* 35: 1187-1193, 1995; Tjwa, *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 75: 107-111, 1995).

Os compostos da presente invenção podem ser distribuídos transdermicamente, por uma via tópica, formulados como bastões aplicadores, soluções, suspensões, emulsões, géis, cremes, unguentos, pastas, gélias, tinturas, pós e aerossóis.

Materiais de encapsulamento também podem ser empregados com os compostos da presente invenção, e o termo "composição" pode incluir o ingrediente ativo em combinação com um material encapsulante como uma formulação, com ou sem outros veículos. Por exemplo, os compostos da presente invenção também podem ser distribuídos como microesferas para liberação lenta no corpo. Numa modalidade, microesferas podem ser administradas através de uma injeção intradérmica do fármaco (por exemplo, microesferas contendo mifepristona), a qual libera lentamente subcutaneamente (ver Rao, *J. Biomater Sci. Polym. Ed.* 7: 623-645, 1995; como formulações de gel biodegradáveis e injetáveis (ver, por exemplo, Gao, *Pharm. Res.* 12: 857-863, 1995); ou como microesferas para administração oral (ver, por exemplo, Eyles, *J. Pharm. Pharmacol.* 49: 669-674, 1997). Tanto as vias transdérmicas quanto intradérmicas proporcionam a distribuição

constante por semanas ou meses. Selos também podem ser usados na distribuição dos compostos da presente invenção.

Em outra modalidade, os compostos da presente invenção podem ser distribuídos pelo uso dos lipossomos os quais se fundem com a membrana celular ou são endocitados, isto é, pelo emprego de ligantes ligados ao lipossoma que se ligam aos receptores da proteína de membrana da superfície da célula, resultando na endocitose. O fármaco ativo pode também ser administrado na forma de sistemas de distribuição de lipossoma, tais como pequenas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares e vesículas multilamelares. Lipossomas podem ser formados a partir de uma variedade de fosfolipídeos, tais como colesterol, estearilamina ou fosfatidilcolinas.

Pelo uso de lipossomos, particularmente onde a superfície do lipossomo carrega ligantes específicos para células alvo, ou são de outra forma preferivelmente direcionados para um órgão específico, uma pessoa pode focar a distribuição do composto de carbamato nas células alvo *in vivo*. (Ver, por exemplo, 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).

As formulações farmacêuticas da invenção podem ser fornecidas como um sal e podem ser formadas com muitos ácidos incluindo, mas sem se limitar, ao clorídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Sais tendem a ser mais solúveis em solventes aquosos ou outros protônicos do que são nas correspondentes formas de base livre. Em outros casos, a preparação preferida pode ser um pó liofilizado o qual pode conter, por exemplo, qualquer um ou todos os seguintes: histidina 1 mM - 50 mM; sacarose 0,1% - 2%, manitol 2% - 7%, em uma faixa de pH de 4,5 a 5,5, que é combinada com tampão antes do uso.

Sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis se referem a sais e ésteres que são farmacêuticamente aceitáveis e que têm as propriedades farmacológicas desejadas. Tais sais incluem sais que podem ser formados onde prótons ácidos presentes nos compostos são capazes de reagir com

bases inorgânicas ou orgânicas. Sais inorgânicos adequados incluem aqueles formados com os metais alcalinos, por exemplo, sódio e potássio, magnésio, cálcio e alumínio. Sais orgânicos adequados incluem aqueles formados com bases orgânicas tais como as bases de amina, por exemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina e semelhantes. Sais farmacologicamente aceitáveis também podem incluir sais de adição de ácido formados a partir da reação de porções amina no composto de origem com ácidos inorgânicos (por exemplo, ácidos clorídrico e bromídrico) e ácidos orgânicos (por exemplo, ácido acético, ácido cítrico, ácido maléico e os ácidos alcano e arenossulfônicos tais como ácido metanossulfônico e ácido benzenossulfônico). Ésteres farmacologicamente aceitáveis incluem ésteres formados a partir de grupos carbóxi, sulfonilóxi e fosfonóxi presentes nos compostos. Quando há dois grupos ácidos presentes, um sal ou éster farmacologicamente aceitável pode ser um mono-ácido-mono-sal ou éster ou um di-sal ou éster de monoácido; e similarmente onde há mais do que dois grupos ácidos presentes, algum ou todos os tais grupos podem ser salinizados ou esterificados.

Compostos nomeados nessa invenção podem estar presentes na forma não-salinizada ou não-esterificada, ou na forma salinizada e/ou esterificada, e a nomeação de tais compostos é tencionada para incluir tanto o composto original (não-salinizado e não-esterificado) e seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis. A presente invenção inclui formas de sal e éster farmacologicamente aceitáveis de Fórmula (I). Mais do que uma forma de cristal de um enantiômero de Fórmula I pode existir e, como tal, também estão incluídas na presente invenção.

Uma composição farmacêutica da invenção pode conter opcionalmente, além do composto carbamato, pelo menos um outro agente terapêutico útil no tratamento da EDS. Por exemplo, os compostos de carbamato de Fórmula I podem ser combinados fisicamente com outros compostos ativos ou estimulantes em combinações de dose fixa para simplificar suas administrações.

Métodos de formulação de composições farmacêuticas tem sido

descritos em em umerosas publicações tais como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Segunda Edição. Revisada e expandida. Volumes 1-3, editado por Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications. Volumes 1 -2, editado por Avis et al; e Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems. Volumes 1-2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc, as descobertas dos quais são por meio disto incorporadas por referência nas suas totalidades e para todos os propósitos.

As composições farmacêuticas são geralmente formuladas como estéreis, substancialmente isotônicas e em completa complacência com todas as regras de Boas Práticas de Fabricação (GMP) da Food and Drug Administration americana.

Regimes de Dosagem

A presente invenção proporciona métodos para proporcionar tratamento para EDS e condições relacionadas em um mamífero usando compostos de carbamato. A quantidade de composto carbamato necessária para proporcionar tratamento para EDS e condições relacionadas é definida como uma dose terapeuticamente ou farmacêuticamente eficaz. A agenda e as quantidades de dosagem eficazes para esse uso, isto é, a dosagem ou o regime de dosagem irá depender de uma variedade de fatores incluindo o estágio da doença, o status físico do paciente, idade e semelhantes. No cálculo do regime de dosagem para um paciente, a forma de administração é também levada em consideração.

Uma pessoa normalmente versada na técnica será capaz, sem experimentação excessiva, tendo considerado aquela habilidade e essa descoberta, de determinar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de carbamato substituído particular para a prática dessa invenção (ver, por exemplo, Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (Vols. 1-3, 1992); Lloyd, 1999, The art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding; e Pickar, 1999, Dosage Calculations). Uma dose terapeuticamente eficaz também é uma na qual quaisquer efeitos colaterais prejudiciais ou tóxicos do agente ativo têm mais valor em termos clínicos pelos efeitos terapeuticamente benéficos. É para ser ainda notado que para cada indi-

víduo particular, regimes de dosagem específicos devem ser avaliados e ajustados durante o tempo de acordo com a necessidade individual e com o julgamento profissional da pessoa administrando ou supervisionando a administração dos compostos.

5 Para propósitos de tratamento, as composições ou compostos revelados aqui podem ser administrados ao indivíduo em uma distribuição de um único volume, através de distribuição contínua por um período de tempo prolongado, ou em um protocolo de administração repetido (por exemplo, por um protocolo de administração repetido de hora em hora, diário
10 ou semanal). As formulações farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas, por exemplo, uma ou mais vezes por dia, 3 vezes por semana ou semanalmente. Numa modalidade da presente invenção, as formulações farmacêuticas da presente invenção são oralmente administradas uma vez ou duas vezes por dia.

15 Nesse contexto, uma dosagem terapeuticamente eficaz do(s) agente(s) biologicamente ativo(s) pode incluir doses repetidas em um regime de tratamento prolongado que irá produzir resultados clinicamente significativos para proporcionar o tratamento para EDS e para condições relaciona-
20 das. A determinação das dosagens efetivas nesse contexto é tipicamente baseada em estudos de modelo animal seguido por testes clínicos humanos e é guiada pela determinação das dosagens eficazes e protocolos de administração que significativamente reduzem a ocorrência de severidade de sintomas ou condições de exposição alvejada no indivíduo. Modelos adequa-
25 dos sob essa consideração incluem, por exemplo, murino, rato, suíno, felino, primata não-humano e outros indivíduos de modelo animal conhecidos na técnica. Alternativamente, dosagens efetivas podem ser determinadas usando modelos *in vitro* (por exemplo, ensaios imunológicos e histopatológicos).

 Usando tais modelos, somente cálculos e ajustes normais são tipicamente necessários para determinar uma concentração e dose apropri-
30 adas para administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz do(s) agente(s) biologicamente ativo(s) (por exemplo, quantidades que são intranasalmente eficazes, transdermicamente eficazes, intravenosamente eficazes ou

intramuscularmente eficazes para eliciar uma resposta desejada).

5 Numa modalidade exemplar da presente invenção, formas de dosagem unitária dos compostos são preparadas para regimes de administração padrões. Dessa forma, a composição pode ser subdividida prontamente em doses menores na orientação do clínico. Por exemplo, dosagens unitárias podem ser compostas em pós empacotados, frascos ou ampolas e preferivelmente na forma de cápsula ou comprimido.

10 O composto ativo presente nessas formas de dosagem unitárias da composição podem estar presentes em uma quantidade de, por exemplo, de cerca de 10 mg até cerca de um grama ou mais, para administração diária múltipla ou individual, de acordo com a necessidade particular do paciente. Pela iniciação do regime de tratamento com uma dose diária mínima de cerca de um grama, os níveis sanguíneos dos compostos de carbamato podem ser usados para determinar se uma dose maior ou menos é indicada.

15 A administração eficaz dos compostos de carbamato dessa invenção pode ser administrada, por exemplo, em uma dose oral ou parenteral de cerca de 0,01 mg/Kg/dose até cerca de 150 mg/Kg/dose. Preferivelmente, a administração será de cerca de 0,1 mg/Kg/dose até cerca de 25 mg/Kg/dose, mais preferivelmente de cerca de 0,2 até cerca de 18
20 mg/Kg/dose. Conseqüentemente, a quantidade terapêuticamente eficaz do ingrediente ativo contido por unidade de dosagem conforme aqui descrito pode ser, por exemplo, de cerca de 1 mg/dia até cerca de 7000 mg/dia para um indivíduo com, por exemplo, um peso médio de 70 Kg.

25 Os métodos dessa invenção também proporcionam para kits para uso no fornecimento de tratamento para EDS e condições relacionadas. Depois de uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais compostos de carbamato dessa invenção, com a possível adição de um ou mais outros compostos de benefício terapêutico, tendo sido formulada em um veículo adequado, ela pode ser colocada em um recipiente apropriado e rotulada para proporcionar tratamento para EDS e condições relacionadas. Adicionalmente, outro medicamento compreendendo pelo menos um outro agente terapêutico pode ser colocado no recipiente da mesma forma e rotula-
30

do para o tratamento da doença indicada. Tal rotulagem pode incluir, por exemplo, instruções envolvendo a quantidade, frequência e método de administração de cada medicamento.

Embora a invenção precedente tenha sido descrita em detalhes a título de exemplo para propósitos de clareza de entendimento, será aparente para o artesão que certas alterações e modificações são compreendidas pela descoberta e podem ser praticadas sem experimentação excessiva no escopo das reivindicações em anexo, as quais são apresentadas a título de ilustração e não de limitação. Os seguintes exemplos são fornecidos para ilustrar aspectos específicos da invenção e não para significar que são limitações.

EXEMPLO

PROPÓSITO DO ESTUDO:

Esse estudo foi empreendido para determinar o efeito do enantiômero (D) ou (R) de um carbamato de fenilalquilamino de Fórmula I, especificamente O-carbamoil-(D)-fenilalaninol, o qual também pode ser nomeado (R)-(beta-aminobenzenopropil)carbamato mostrado acima como Fórmula Ib, referido aqui como "COMPOSTO DE TESTE" na organização sono-vigília em ratos depois da administração aguda do composto teste, em comparação direta com anfetamina e cocaína.

Para caracterizar o perfil da atividade do COMPOSTO TESTE na organização sono-vigília em ratos, animais foram cronicamente implantados com eletrodos para registrar o eletroencefalograma cortical, a atividade muscular do pescoço elétrica e movimentos oculares, enquanto que os níveis de movimento do corpo inteiro foram simultaneamente registrados. Em segundo lugar, os efeitos foram comparados com aqueles obtidos com dois fármacos psicoestimulantes de referência, cocaína e anfetamina. Alterações na organização sono-vigília podem ser detectadas de forma confiável com base em tais registros polissonográficos. A análise subsequente do padrão das alterações foi validada para prever a classe de agentes psicotrópicos para os quais o composto sob investigação melhor se assemelha. (Ver Ruigt, GS et al. (1993) Neuropsychobiology, 28(3):138-153).

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

Os experimentos foram executados em adultos machos de ratos Sprague Dawley, fornecidos por Harlan (Borchen, Alemanha) pesando 240 -
5 260 g no momento da cirurgia. Os animais foram alojados em gaiolas Plexi-
glas de vista total (25 x 33 x 18 cm) que se ajustam em prateleiras IVC (gaiolas individualmente ventiladas) localizadas em uma câmara de som atenuada. Ratos foram fornecidos com um microchip para propósitos de identificação e mantidos sob condições ambientais controladas por todo o estudo: 22
10 ± 2 °C de temperatura ambiente, umidade relativa a 60%, ciclo de claro-escuro de 12:12 (luz de 12:00 h até 0:00 h; intensidade da luz ~ 100 lux) com abastecimento de comida de laboratório e água de torneira *ad libitum*. O comitê de cuidado e uso animal institucional aprovou todos os procedimentos animais.

15 Cirurgia

Sob anestesia por inalação de isoflurano, os ratos foram levantados em um aparelho estereotáxico. A área oval do escalpo foi removida, e a cabeça não-coberta foi limpa do periósteo. Três pequenas cavidades foram perfuradas no osso cranial sem perfurar a dura-máter para receber 3
20 parafusos de aço inoxidável fixadores (diâmetro de 1 mm) para o registro poligráfico do eletroencefalograma frontal e parietal (EEG). Dois eletrodos foram colocados estereotaxicamente em cada lado da sutura sagital (AP + 2 mm, L - 2 mm; e AP - 6 mm, L 3 mm da Bregma, enquanto que o terceiro eletrodo (referência) foi aparafusado no cerebelo. A barra incisora foi - 5 mm
25 sob o centro da barra da orelha, de acordo com o atlas estereotático de Paxinos G. & Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, Academic Press, São Diego, CA, EUA. (1998).

Para o registro do eletroculograma (EOG) e do eletromiograma (EMG), arames de aço inoxidável foram colocados na periorbital, e inseridos
30 no músculo da nuca, respectivamente. Eletrodos (arame de aço inoxidável, 7N51465T5TLT, 51/46 Teflon Bilaney, Alemanha) foram conectados em um pino (Future Electronics: 0672-2-15-15-30-27-10-0) com uma pequena inser-

ção (pinos de rastreamento; Dataflex: TRP-1558-0000) foram alocados em um conector de 8 furos. Finalmente, os eletrodos foram fixos com cimento dental no crânio. Os animais foram alocados individualmente e foram deixados se recuperar por pelo menos uma semana.

5 Procedimento de Registro de Sono e Teste Farmacológico

Dez dias depois da cirurgia, os animais foram habituados por duas semanas para o procedimento de registro nas suas gaiolas. Os ratos foram conectados em intervalos regulares com um cabo para um tonel rotatório permitindo movimentos livres enquanto as atividades EEG, EOG e
10 EMG foram monitoradas.

Somente ratos que corresponderam aos critérios requeridos foram usados no momento da testagem, isto é, peso dos animais de 300 - 700 g, boa qualidade de sinal poligráfico, um período de remoção de lavagem de pelo menos 14 dias no caso do reuso do indivíduo, e sem falha em duas
15 sessões de teste sucessivas. Para cada composto, duas seções de registro EEG foram efetuadas em 32 animais operados que foram aleatoriamente atribuídos a 4 condições de tratamento (n = 8 ratos por condição).

A primeira sessão de registro se iniciou às 14:00 h e durou 16 horas depois da administração de solução salina (n = 32 ratos). A segunda
20 sessão de registro foi efetuada pela mesma duração, após a administração de solução salina e de diferentes doses do COMPOSTO TESTE (1, 3 e 10 mg/Kg), cocaína (3, 10 e 30 mg/Kg i.p.) ou anfetamina (3, 10, 30 mg/Kg i.p.). Todos os compostos foram dissolvidos em solução salina e administrados em um volume de 10 mL/Kg de peso corporal. Um volume equivalente de
25 solução salina foi administrado em condições de controle. Os sinais EEG, EOG e EMG e as atividades do movimento corporal foram monitorados por 16 horas. A aquisição de dados foi efetuada com uma taxa de amostra de 200 Hz. Todos os sinais foram passados por um sistema de registro bipolar (Embla) desenvolvido por MedCare (Islândia) para um computador e admi-
30 nistrados por um pacote de programas de computador (Somnologica, Med-Care, Islândia) o qual transforma o computador em uma estação de trabalho poligráfica para registro de sinal.

Análise da Organização Sono-vigília

O sistema de análise de sono de rato automatizado foi aplicado por 16 horas contínuas após a injeção do composto. Fora de linha, a plataforma de sono-vigília estava em uma forma automatizada executada por períodos de 2 segundos e rateada por períodos de 30 minutos, baseando-se em 5 valores de domínio da frequência EEG (δ : 0,4-4 Hz, θ : 4,2-8 Hz, α : 8,2-12 Hz, σ : 12,2-14 Hz, β : 14,2-30 Hz), EMG, EOG e nível de atividade corporal integrado.

A análise discriminativa usa regras de classificação para a atribuição do estágio de sono final de cada período de EEG específico. Os seis estágios de sono foram classificados como sendo indicativos ou de vigília ativa (AW), vigília passiva (PW), sono de onda lenta leve (ISWS), sono de onda lenta profunda (dSWS), estágio intermediário (IS) ou sono de movimento rápido dos olhos (REMS). Resumidamente, os diferentes estágios de vigília foram caracterizados como se segue: AW, atividade EEG rápida de baixa voltagem, atividade EMG alta, vários movimentos dos olhos e alta atividade corporal; PW, atividade EEG rápida de baixa voltagem, atividade EMG de alta a moderada, vários movimentos dos olhos e ausência de atividade corporal; ISWS, ondas corticais lentas de alta voltagem interrompidas por ondas rápida de baixa voltagem e atividade EMG reduzida; dSWS, atividade de onda lenta de alta amplitude contínua em EEG na ausência de EMG, EOG e atividades corporais; IS: atividade de fuso transiente com ritmo teta, ausência de EOD e movimentos corporais.

REMS: ondas corticais rápidas de baixa voltagem com um ritmo teta regular, presença de movimentos dos olhos rápidos e ausência de movimentos musculares e corporais.

As pontuações foram sincronizadas no tempo com o sinal EEG e o sistema calculou automaticamente diferentes parâmetros de sono-vigília tais como a quantidade de tempo gasta em cada estado, quantidade e duração de episódios em cada estado de vigília, latências para ISWS, dSWS e REMS e a quantidade de mudanças de um estado para outro. Para cada estado de sono, a latência foi definida como o tempo entre o início do regis-

tro e a aparência do primeiro período de sono durando pelo menos 30 segundos.

Análise Estatística

O tempo gasto em cada estado de vigília (AW, PW, ISWS, dSWS, IS e REMS) foi expresso em porcentagem do período de registro. Uma análise estatística dos dados obtidos foi executada por uma análise não-paramétrica da variância por períodos de 30 min seguido por um teste de soma de grau Wilcoxon-Mann-Whitney em comparações com o grupo de controle.

10 Efeitos do COMPOSTO DE TESTE

A administração do COMPOSTO DE TESTE produziu alterações significativas na distribuição dos estados de sono-vigília.

Uma leve modificação da arquitetura de sono-vigília foi observada durante as 16 horas do período de registro após a administração da dose mais baixa do composto (3 mg/Kg intraperitoneal). Um aumento no sono leve total (+ 26%, $p < 0,05$) e uma condução aumentada para vigília do sono leve assim como do sono profundo (+ 46%, $p < 0,001$; +15%, $p < 0,05$; respectivamente) foram observados indicando aspectos da fragmentação do sono após essa dose do composto ($p < 0,05$) (ver Tabela 4).

Na dose de 10 mg/Kg i.p., o COMPOSTO TESTE produziu alterações na organização de sono-vigília associadas com um aumento significativo na duração total do sono leve (+24%, $p < 0,05$) e um aumento significativo nas alterações do sono REM para a vigília ativa (+ 16%, $p < 0,05$) (Ver Tabelas 2 e 4). Durante os primeiros 90 minutos do período de registro, um decréscimo significativo na duração do sono profundo em favor de um aumento no tempo gasto na vigília ativa foi observado, ($p < 0,05$).

Na dose mais elevada (30 mg/Kg i.p.), o composto teste produziu alterações pronunciadas na distribuição do ciclo sono-vigília. Um aumento marcante do tempo total gasto na vigília ativa (+ 19%, $p < 0,05$), uma redução do tempo total gasto na vigília passiva (-29%, $p < 0,05$), no sono leve (-20%, $p < 0,05$) assim como do sono REM (-25%, $p < 0,05$) durante o curso do período de pós-injeção de 16 h do registro (ver Tabela 2). Além disso, em

comparação com o tempo de sono total, o COMPOSTO TESTE induziu um aumento no tempo gasto no sono profundo e um tempo diminuído no sono REM ($p < 0,05$) (ver Tabela 4).

Um aumento significativo da vigília ativa foi observado durante as primeiras 3 horas após a administração do COMPOSTO TESTE ($p < 0,01$). Concomitantemente, uma grande redução no tempo gasto no sono, por exemplo, sono leve ($p < 0,01$), sono profundo ($p < 0,01$) e sono REM ($p < 0,01$), seguido por um efeito rebote, particularmente um aumento no sono profundo depois de 3 horas após a administração do COMPOSTO TESTE. O último efeito durou cerca de 7 horas durante o período leve do registro. Deve ser notado que o início da atividade do COMPOSTO TESTE foi quase imediato, a saber, em cerca dos primeiros 30 minutos após a administração.

O grande aumento no tempo total gasto na vigília ativa e a redução na vigília passiva, no sono leve e no sono REM foram devido a um aumento (+ 19%, $p < 0,05$) e a uma redução (-30%, $p < 0,05$; -23%, $p < 0,05$; -24%, $p < 0,01$) na quantidade de períodos desses estágios de sono-vigília, respectivamente. Entretanto, as durações médias desses estados de sono-vigília não foram modificadas.

Conforme revelado (ver Tabela 4), o COMPOSTO TESTE a 30 mg/Kg produziu um aumento na quantidade de mudanças do sono leve e do sono REM para vigília ($p < 0,05$) e, dessa forma, sugere indicações de fragmentação de sono. O exame das latências de sono revelou alterações significativas após a administração do COMPOSTO TESTE (ver Tabela 1). O COMPOSTO TESTE em 10 e 30 mg/Kg produziu um prolongamento significativo das latências do início do sono REM.

Efeitos da Cocaína

As principais modificações na arquitetura do sono após a administração de cocaína foram observadas com a mais alta dose testada, isto é, um decréscimo no tempo total gasto no sono REM (-18%) de sono, a saber, em favor de um aumento na duração total da vigília ativa (+14%) durante as 16 horas de registro após o tratamento. Adicionalmente, nenhum efeito da cocaína nas diferentes doses testadas foi observado no tempo de sono total,

assim como na quantidade de mudanças do sono para a vigília.

Cocaína na dose de 10 mg/Kg produziu um aumento significativo na duração da vigília ativa por um período de três horas após o tratamento (0,5 h: + 111 %, $p < 0,001$; 1 h: +500%, $p < 0,001$; 1,5 h: + 312%, $p < 0,001$; 5 2 h: +120%, $p < 0,001$; 2,5 h: +166%, $p < 0,001$; 3 hr: + 77%, $p < 0,001$). Concomitantemente, o tempo gasto no sono leve , assim como no sono profundo foi diminuído durante as 2 horas iniciais do tempo de registro (0,5 h: -100% e 90 %, $p < 0,001$; 1 h: -99 % e -100%, $p < 0,001$; 1,5 h: -87 % e -99%, $p < 0,001$; 2 h: -25% e -70%, $p < 0,05$ e $p < 0,001$; respectivamente). Adicionalmente, a duração do sono REM foi significativamente diminuída durante o 10 primeiro período de 3 horas depois da administração (0,5 h, 1 h, 1,5 h: cada -100%, $p < 0,001$; 2 h: - 87%, $p < 0,001$; -2,5 h: -47%, $p < 0,00$; 3h: -78%, $p < 0,001$).

A quantidade aumentada de vigília ativa após a administração 15 de cocaína na dose de 10 mg/Kg resultou de um aumento na quantidade de períodos (0,5 h: +111%, $p < 0,001$; 1 h: + 500 %, $p < 0,001$; 1,5 h: + 312%, $p < 0,001$; 2 h: + 119%, $p < 0,001$; 2,5 h: + 166%, $p < 0,05$; 3 h: + 77%, $p < 0,001$), enquanto que a duração média desse estado não foi afetada.

A redução do tempo gasto no sono leve e no sono profundo du- 20 rante as primeiras 2 horas do período de registro foi devido a um decréscimo na quantidade de períodos desses estados (0,5 h: -100% e -100%, $p < 0,001$; 1 h: - 99 % e -100 %, $p < 0,001$; 1,5 h: - 87 % e -100%, $p < 0,001$; 2 h: -22% e -38%, $p < 0,05$, respectivamente). Da mesma forma, o decréscimo na duração de tempo gasto no sono REM durante as primeiras 3 horas deri- 25 vou de uma redução na quantidade de períodos desse estado (0,5 h, 1 h, 1,5 h: cada -100%, $p < 0,001$; 2 h: -87%, $p < 0,001$; -2,5 h: -47%, $p < 0,00$; 3h: -78%, $p < 0,001$), respectivamente.

Conforme mostrado na Tabela 1, as latências do início do sono REM foram afetadas de forma dose dependente ($p < 0,05$).

30 Efeitos da Anfetamina

Durante o período de registro total de 16 horas, anfetamina em 1, 3 e 10 mg/Kg produziu alterações significativas na organização de sono-

vigília. Anfetamina aumentou de forma dose dependente o tempo total gasto na vigília ativa (+27%, $p < 0,05$; +47%, $p < 0,001$; +66%, $p < 0,001$), no sono profundo (rebote) (+73%, $p < 0,05$; +91%, $p < 0,05$; +66%, $p < 0,001$), e diminuiu o tempo total gasto no sono leve (-35%, $p < 0,05$; -49%, $p < 0,05$; -51%, $p < 0,001$), e no sono REM (-4%; -22%, $p < 0,05$; -41%, $p < 0,001$), respectivamente (ver Tabela 2). Além disso, em comparação com o veículo, anfetamina em 3 e 10 mg/Kg reduziu proporcionalmente o tempo de sono total ($p < 0,001$) e o tempo gasto no sono leve, enquanto que o composto aumentou a proporção de sono profundo em comparação como tempo total gasto adormecido ($p < 0,05$) (ver Tabela 3). O grande aumento na vigília ativa e no sono profundo após a administração de 1, 3 e 10 mg/Kg de anfetamina resultou de um aumento na quantidade de períodos de vigília ativa (+27%, $p < 0,05$; +47%, $p < 0,001$; +66%, $p < 0,001$; respectivamente) e nos períodos de sono profundo (+73%, $p < 0,001$; +91%, $p < 0,001$; +66%, $p < 0,001$). Enquanto a duração média da vigília ativa não foi modificada para diferentes doses do composto, a duração média do estágio de sono profundo foi reduzida após 3 e 10 mg/Kg do composto (-19%, $p < 0,05$; -30%, $p < 0,05$).

A redução tempo total de sono REM e no SWS leve depois da administração de 1, 3 e 10 mg/Kg de anfetamina foram devido a um decréscimo na quantidade de períodos de sono leve (-35%, $p < 0,05$; -49%, $p < 0,001$; -51%, $p < 0,001$; respectivamente) e períodos de sono REM (-4%; -22%, $p < 0,05$; -41%, $p < 0,001$; respectivamente). A duração média do estágio de sono REM foi diminuída (-16%, $p < 0,05$; -23%, $p < 0,05$; -36%, $p < 0,05$; respectivamente), enquanto esse parâmetro não foi significativamente modificado para o sono leve. Anfetamina aumentou a vigília ativa de uma forma claramente dose dependente durante um período de 3, 4 e 6 horas (1, 3 e 10 mg/Kg respectivamente; $p < 0,05$). Concomitantemente, uma redução dose-dependente nas durações de sono leve, profundo e REM conforme observado em um período de 3, 4, 6 horas ($p < 0,05$, respectivamente) após a administração.

Anfetamina teve um efeito bifásico no tempo gasto no estágio de

sono profundo, isto é, ele foi muito reduzido durante 3 - 6 horas após a injeção e, a seguir, aumentou como um efeito rebote provável durante o período leve do registro.

Conforme indicado na Tabela 1, anfetamina significativamente afetou os parâmetros de sono pela extensão das latências do início dos estados de sono ($p < 0,001$).

RESULTADOS

Alterações menores nos estados de vigília foram observadas depois da administração do COMPOSTO TESTE na dose de 3 e 10 mg/Kg. Entretanto, o tratamento com o COMPOSTO TESTE em 30 mg/Kg aumentou fortemente a vigília ativa no dispêndio de tempo gasto no sono leve, no sono profundo e no sono REM durante as primeiras 3 a 4 horas depois da administração. Um efeito rebote foi visto entre 4 - 10 horas após a administração do composto, como um aumento no tempo gasto no sono profundo que gradualmente diminuiu nas horas seguintes. Além disso, o COMPOSTO TESTE afetou outros parâmetros de sono-vigília; mais especificamente, ele aumentou significativamente a quantidade de mudanças do sono leve e sono REM para a vigília, assim como ele prolongou a latência do início do sono REM.

Cocaína administrada na dose de 1 e 3 mg/Kg somente afetou levemente a organização sono-vigília. Ao contrário, cocaína a 10 mg/Kg aumentou significativamente a vigília ativa e reduziu o sono de onda lenta e o sono REM durante as primeiras 3 a 4 horas após a injeção do composto. Todas as latências de sono foram aumentadas. Anfetamina aumentou de forma dose dependente a vigília e reduziu todos os estados de sono durante 3 a 8 horas após a administração. Um efeito rebote dose dependente claro foi observado para o profundo. Adicionalmente, as latências de todos os estados de sono foram significativamente aumentadas.

CONCLUSÕES

As presentes descobertas mostram que quase imediatamente depois da injeção intraperitoneal, o COMPOSTO TESTE foi centralmente ativo por pelo menos 4 horas com um pico no efeito por volta de 2 horas a-

pós a administração. Somente efeitos menores na arquitetura de sono-vigília foram observados na dose mais baixa testada de 3 mg/Kg. As alterações nos parâmetros de sono foram observadas com a dose média (10 mg/Kg) e mais especificamente com a dose mais alta de 30 mg/Kg testada. As modificações da distribuição de sono-vigília as quais foram mais óbvias durante as primeiras 3 horas do período de registro foram caracterizadas por um grande aumento do tempo gasto na vigília ativa, enquanto que o tempo gasto na vigília passiva, sono leve, sono profundo e sono REM foi reduzido. Interessantemente, o COMPOSTO TESTE produziu um efeito rebote da recuperação de sono profundo associado com um aumento marcante no tempo gasto nesse estado até 7 horas.

Os efeitos observados nesse estudo comparativo claramente sugerem que o COMPOSTO TESTE em 30 mg/Kg tem propriedades tipo psicoestimulantes no início da administração, enquanto que um aumento conseqüentemente seguido na propensão de sono conforme mostrado pelo aumento do sono profundo para um efeito indireto potencial na homeostase do sono.

O perfil do COMPOSTO TESTE total dos efeitos em 30 mg/Kg foi marcadamente similar ao perfil observado após a administração de anfetamina na dose mais baixa testada de 1 mg/Kg, tanto em termos de padrão de efeito, tamanho e duração. Conseqüentemente, o COMPOSTO TESTE mostrou, em ratos, atividade central imediatamente após a injeção conforme expresso em alterações da arquitetura de sono-vigília com um pico funcional no efeito por volta de 2 h depois da administração intraperitoneal. As descobertas mostram que o COMPOSTO TESTE produziu um efeito bifásico, isto é, um aumento inicial na vigília e uma redução no sono foi seguido por um aumento no sono (profundo), mais provavelmente a um efeito rebote, o qual durou por 4 - 10 horas. Essas descobertas assemelham-se intimamente aos efeitos da arquitetura sono-vigília observada após a administração de fármacos psicoestimulantes; mais especialmente, anfetamina na dose mais baixa testada (isto é, a 1 mg/Kg i.p.). Conseqüentemente, os resultados sugerem que o COMPOSTO TESTE é propenso a ter propriedades tipo estimulantes

imediatamente após a administração.

Tabela 1: Efeitos de R228060 (3, 10, 30 mg/Kg i.p.), cocaína (1, 3, 10 mg/Kg i.p.) e anfetamina (1, 3, 10 mg/Kg i.p.) nas latências do início dos estados de sono diferentes durante o período de registro de 16 horas após a administração.

		Latência (min)		
		ISWS	DSWS	Sono REM
Veículo (i.p.)		14,2 ± 2,1	38,2 ± 15,0	50,5 ± 8,5
R228060 (mg/Kg i.p.)	3	15,6 ± 4,1	42,0 ± 8,5	66,0 ± 11,8
R228060 (mg/Kg i.p.)	10	30,4 ± 7,9	127,2 ± 67,1	87,5 ± 14,5*
R228060 (mg/Kg i.p.)	30	73,6 ± 25,7	174,6 ± 12,3*	251,8 ± 32,0*
Veículo (i.p.)		18,6 ± 5,8	27,35 ± 8,4	39,0 ± 5,6
Cocaína (mg/Kg i.p.)	1	69,9 ± 51,2	79,3 ± 26,7	74,3 ± 12,1*
Cocaína (mg/Kg i.p.)	3	41,5 ± 9,2*	68,6 ± 7,6*	112,0 ± 12,2*
Cocaína (mg/Kg i.p.)	10	101,8 ± 6,9*	138,8 ± 8,7*	192,1 ± 18,5*
Veículo (i.p.)		16,1 ± 3,5	62,3 ± 11,5	93,4 ± 37,0
Anfetamina (mg/Kg i.p.)	1	140,6 ± 13,4	161,7 ± 5,3*	208,6 ± 14,4*
Anfetamina (mg/Kg i.p.)	3	228,2 ± 25,0	242,0 ± 19,4*	338,6 ± 24,3*

Latência (min)				
		ISWS	DSWS	Sono REM
Anfetamina (mg/Kg i.p.)	10	284,7 ± 56,1*	367,5 ± 5,5*	440,8 ± 57,8*

Valores são as médias ± s.e.m. de 8 ratos. * p < 0,05: Os testes das somas dos graus Wilcoxon-Mann-Whitney indicam significância estatística entre fármaco e veículo.

5 Tabela 2: Efeitos de R228060 (3, 10, 30 mg/Kg i.p.), cocaína (1, 3, 10 mg/Kg i.p.) e anfetamina (1, 3, 10 mg/Kg i.p.) na duração dos estados de sono diferentes durante o período de registro de 16 horas após a administração.

Duração (min)							
		Despertar ativo	Despertar passivo	Estágio intermediário	Sono leve	Sono profundo	Sono REM
Veículo (i.p.)		313,0 ± 17,2	80,5 ± 8,0	5,1 ± 1,0	295,7 ± 21,5	152,7 ± 24,3	96,4 ± 4,5
R228060 (mg/Kg i.p.)	3	290,0 ± 11,2	79,5 ± 10,7	2,9 ± 0,7 *	374,7 ± 16,6 *	125,0 ± 24,6	84,0 ± 5,4
R228060 (mg/Kg i.p.)	10	305,5 ± 15,1	73,4 ± 13,2	5,2 ± 0,7	366,6 ± 21,2 *	104,0 ± 19,3	102,3 ± 4,6
R228060 (mg/Kg i.p.)	30	371,6 ± 7,7 *	57,3 ± 4,7 *	4,0 ± 1,0	235,8 ± 14,3 *	214,9 ± 15,6	72,9 ± 7,3 *
Veículo (i.p.)		304,3 ± 27,5	54,1 ± 11,5	5,9 ± 1,0	317,1 ± 26,3	181,4 ± 20,1	91,2 ± 5,1
Cocaína (mg/Kg i.p.)	1	331,5 ± 41,5	69,8 ± 11,0	6,7 ± 1,0	293,2 ± 26,3	162,9 ± 26,3	84,2 ± 8,1
Cocaína (mg/Kg i.p.)	3	324,8 ± 18,3	66,7 ± 8,9	5,7 ± 0,6	303,2 ± 42,5	172,6 ± 34,3	76,7 ± 6,3

Duração (min)							
		Desper- tar ativo	Desper- tar pas- sivo	Está- gio interme- diário	Sono leve	Sono profundo	Sono REM
Cocaína (mg/Kg i.p.)	10	347,3 ± 16,5	55,0 ± 10,4	6,3 ± 1,1	294,6 ± 24,4	171,9 ± 23,8	74,7 ± 7,5
Veículo (i.p.)		301,0 ± 18,7	74,4 ± 12,0	5,7 ± 1,0	371,7 ± 20,6	108,9 ± 23,7	91,5 ± 7,8
Anfeta- mina (mg/Kg i.p.)	1	382,4 ± 19,6 *	50,0 ± 19,6 *	4,0 ± 19,6 *	242,7 ± 19,6 *	188,0 ± 19,6 *	88,6 ± 19,6
Anfeta- mina (mg/Kg i.p.)	3	441,8 ± 15,7 *	43,5 ± 4,4 *	4,0 ± 1,0 *	187,9 ± 23,9 *	207,6 ± 17,7 *	71,4 ± 4,1 *
Anfeta- mina (mg/Kg i.p.)	10	498,7 ± 19,0 *	35,6 ± 4,7 *	4,0 ± 1,0 *	182,0 ± 26,3 *	181,2 ± 22,0 *	53,6 ± 5,0 *

Valores são as médias ± s.e.m. de 8 ratos. * $p < 0,05$: Os testes das somas dos graus Wilcoxon-Mann-Whitney indicam significância estatística das comparações veículo-fármaco.

5 Tabela 3: Efeitos de R228060 (3, 10, 30 mg/Kg i.p.), cocaína (1, 3, 10 mg/Kg i.p.) e anfetamina (1, 3, 10 mg/Kg i.p.) e do veículo nos parâmetros de sono durante o período de registro de 16 horas após a administração.

Tempo de sono total (min)					
		TST (min)	ISWS/TST (%)	dSWS/TST (%)	REMS/TST (%)
Veículo (i.p.)		550,0 ± 15,7	53,7 ± 3,7	27,7 ± 4,2	17,6 ± 1,0
R228060 (mg/Kg i.p.)	3	586,6 ± 20,0	64,3 ± 3,3	20,8 ± 3,8	14,4 ± 1,0
R228060 (mg/Kg i.p.)	10	578,1 ± 22,6	63,5 ± 2,7	17,7 ± 3,1	17,8 ± 1,0

Tempo de sono total (min)					
		TST (min)	ISWS/TST (%)	dSWS/TST (%)	REMS/TST (%)
R228060 (mg/Kg i.p.)	30	527,0 ± 7,9	44,9 ± 2,9	39,2 ± 2,9 *	13,7 ± 1,3 *
Veículo (i.p.)		595,6 ± 30,6	53,1 ± 3,3	30,3 ± 2,7	15,6 ± 1,1
Cocaína (mg/Kg i.p.)	1	547,0 ± 51,5	51,8 ± 4,5	31,2 ± 4,8	15,4 ± 0,9
Cocaína (mg/Kg i.p.)	3	558,2 ± 21,2	53,8 ± 6,3	31,4 ± 6,1	13,8 ± 1,1
Cocaína (mg/Kg i.p.)	10	547,6 ± 18,2	53,8 ± 4,0	31,3 ± 4,2	13,8 ± 1,5
Veículo (i.p.)		577,9 ± 24,9	64,6 ± 3,1	18,5 ± 2,7	16,0 ± 1,3
Anfetamina (mg/Kg i.p.)	1	523,3 ± 25,3	45,1 ± 5,3 *	36,6 ± 5,7 *	16,9 ± 0,9
Anfetamina (mg/Kg i.p.)	3	460,9 ± 12,0 *	38,3 ± 3,4 *	46,0 ± 3,0 *	14,7 ± 0,7
Anfetamina (mg/Kg i.p.)	10	422,9 ± 19,5 *	43,2 ± 5,7 *	42,9 ± 5,3 *	13,0 ± 0,9

Valores são as médias ± s.e.m. de 8 ratos. * p < 0,05: Os testes das somas dos graus Wilcoxon-Mann-Whitney indicam significância estatística das comparações veículo-fármaco.

5 Tabela 4: Efeitos de R228060 (3, 10, 30 mg/Kg i.p.), cocaína (1, 3, 10 mg/Kg i.p.) e anfetamina (1, 3, 10 mg/Kg i.p.) e do veículo na quantidade de mudanças dos estados de sono diferentes para a vigília durante o período de registro de 16 horas após a administração.

Mudanças (quantidade)							
		Mudança de ISWS para		Mudança de dSWS para		Mudança de REMS para	
		AW	PW	AW	PW	AW	PW
Veículo (i.p.)		148,6 ± 33,1	115,1 ± 45,0	9,1 ± 6,2	39,1 ± 24,1	81,7 ± 23,1	8,1 ± 5,4
R228060 (mg/Kg i.p.)	3	217,8 ± 55,5 *	78,1 ± 35,8	9,7 ± 6,6 *	6,6 ± 5,9 *	78,0 ± 21,6 *	3,7 ± 3,0
R228060 (mg/Kg i.p.)	10	204,5 ± 56,4	84,4 ± 40,5	4,2 ± 3,1	12,5 ± 8,5	94,1 ± 24,0 *	8,9 ± 6,7
R228060 (mg/Kg i.p.)	30	221,9 ± 58,3 *	74,2 ± 29,0 *	8,7 ± 5,3	17,6 ± 12,0	65,1 ± 21,8 *	4,1 ± 3,2 *
Veículo (i.p.)		228,1 ± 56,3	114,5 ± 48,3	10,6 ± 6,5	45,2 ± 28,1	77,5 ± 21,9	13,2 ± 7,7
Cocaína (mg/Kg i.p.)	1	184,1 ± 48,1	128,6 ± 45,2	10,1 ± 5,6	66,6 ± 48,2	74,5 ± 21,5	17,0 ± 8,8
Cocaína (mg/Kg i.p.)	3	218,5 ± 50,6	142,2 ± 48,5	10,2 ± 6,7	64,5 ± 42,6	56,0 ± 16,4	10,7 ± 6,9
Cocaína (mg/Kg i.p.)	10	201,2 ± 53,6	132,6 ± 48,2	10,4 ± 6,2	37,6 ± 23,8	52,3 ± 16,5	9,2 ± 5,8
Veículo (i.p.)		204,0 ± 45,7	79,6 ± 40,1	9,1 ± 5,5	10,2 ± 8,9	74,2 ± 20,6	6,1 ± 4,3
Anfetamina (mg/Kg i.p.)	1	198,8 ± 50,1	64,4 ± 30,5	11,7 ± 7,2	37,7 ± 30,0	66,5 ± 19,1	5,8 ± 4,8
Anfetamina (mg/Kg i.p.)	3	178,7 ± 46,6	62,4 ± 26,1	14,8 ± 7,8	26,6 ± 16,8	59,3 ± 17,8	3,3 ± 2,6
Anfetamina (mg/Kg i.p.)	10	201,7 ± 66,1	49,0 ± 25,5	9,7 ± 5,9	11,6 ± 8,9	50,0 ± 16,2 *	2,2 ± 1,9 *

Valores são as médias ± s.e.m. de 8 ratos. * p < 0,05: Os testes

das somas dos graus Wilcoxon-Mann-Whitney indicam significância estatística das comparações veículo-fármaco.

Referências Citadas

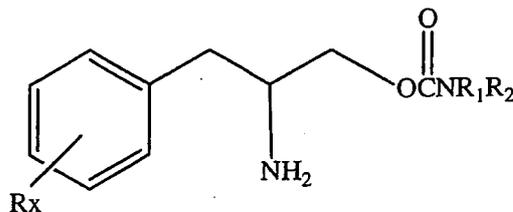
5 Todas as referências aqui citadas são incorporadas aqui por referência na sua totalidade e para todos os propósitos da mesma extensão como se cada publicação individual ou patente ou pedido de patente fosse especificamente e individualmente indicado para ser incorporado por referência na sua totalidade para todos os propósitos.

10 A discussão das referências aqui é tencionada, meramente para resumir as afirmações feitas por seus autores e nenhuma admissão é feita que qualquer referência constitua técnica anterior. Os pedidos de patentes se reservam ao direito de desafiar a precisão e pertinência das referências citadas.

15 A presente invenção não é para ser limitada em termos das modalidades particulares descritas nesse pedido, os quais são tencionados como ilustrações individuais dos aspectos individuais da invenção. Muitas modificações e variações dessa invenção podem ser feitas sem sair do seu espírito e escopo, conforme será aparente para aqueles indivíduos versados na técnica. Métodos e aparelhos funcionalmente equivalentes no escopo da
20 invenção, além daqueles aqui eem umerados, serão aparentes para os indivíduos versados na técnica da descrição precedente e dos desenhos associados. Tais modificações e variações são tencionadas para cair dentro do escopo das reivindicações em anexo. A presente invenção é para ser limitada somente pelos termos das reivindicações em anexo, juntamente com o
25 escopo total de equivalentes para o qual tais reivindicações são intituladas.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar sonolência diurna excessiva (EDS) em um indivíduo, compreendendo a administração, a um indivíduo necessitado de tal tratamento, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I):



(I)

ou um sal ou éster farmacologicamente aceitável seu, em que

R é um membro selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halogênio selecionado de F, Cl, Br e I, alcóxi contendo de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidróxi, trifluormetila e tioalcóxi contendo de 1 a 3 átomos de carbono;

x é um número inteiro de 1 a 3, com a condição de que R pode ser o mesmo ou diferente quando x é 2 ou 3;

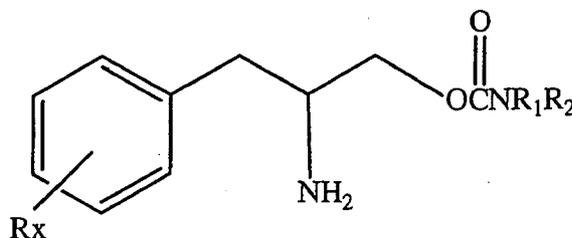
R_1 e R_2 podem ser os mesmos ou diferentes um do outro e são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arila, arilalquila, cicloalquila de 3 a 7 átomos de carbono; R_1 e R_2 podem ser juntos para formar um heterociclo de 5 a 7 membros substituído por um membro selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila e grupos arila, em que o composto cíclico pode compreender de 1 a 2 átomos de nitrogênio e de 0 a 1 átomo de oxigênio, em que os átomos de nitrogênio não estão diretamente conectados uns com os outros ou com o átomo de oxigênio.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que R é hidrogênio e $x = 1$.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, em que R, R_1 e R_2 são todos selecionados de hidrogênio e $x = 1$.

4. Método para tratar sonolência diurna excessiva (EDS) em um indivíduo, compreendendo a etapa de administração a um indivíduo necessi-

tado de tal tratamento, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um enantiômero de Fórmula 1 substancialmente livre de outros enantiômeros ou uma mistura enantiomérica em que um enantiômero de Fórmula I predomina;



(I)

5 ou um sal ou éster farmacologicamente aceitável seu, em que

R é um membro selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halogênio selecionado de F, Cl, Br e I, alcóxi contendo de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidróxi, trifluormetila e tioalcóxi contendo de 1 a 3 átomos de carbono;

10 x é um número inteiro de 1 a 3, com a condição de que R pode ser o mesmo ou diferente quando x é 2 ou 3;

R₁ e R₂ podem ser iguais ou diferentes um do outro e são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arila, arilalquila, cicloalquila de 3 a 7 átomos de carbono; R₁ e R₂ podem ser juntos para formar um heterociclo de 5 a 7 membros substituído por um membro selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila e grupos arila, em que o composto cíclico pode compreender de 1 a 2 átomos de nitrogênio e de 0 a 1 átomo de oxigênio, em que os átomos de nitrogênio não estão diretamente conectados uns com os outros ou com o átomo de oxigênio.

20 5. Método, de acordo com a reivindicação 4, em que Rx é hidrogênio.

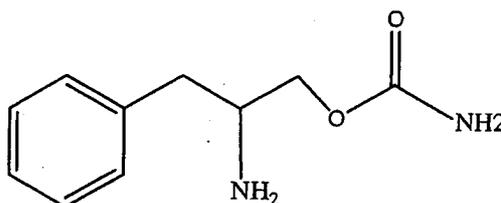
6. Método, de acordo com a reivindicação 4, em que Rx, R₁ e R₂ são todos selecionados de hidrogênio.

25 7. Método, de acordo com a reivindicação 4, em que um enantiômero selecionado do grupo consistindo em Fórmula I predomina até a ex-

tensão de cerca de 90% ou mais.

8. Método, de acordo com a reivindicação 4, em que um enantiômero selecionado do grupo consistindo em Fórmula I predomina até a extensão de cerca de 98% ou mais.

5 9. Método, de acordo com a reivindicação 4, em que o enantiômero selecionado do grupo consistindo em Fórmula I é um enantiômero selecionado do grupo consistido de Fórmula Ia



Fórmula Ia

ou um sal ou éster farmacologicamente aceitável seu em que

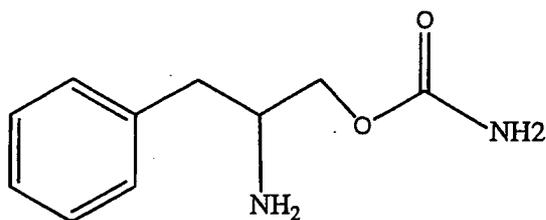
10 10. Método, de acordo com a reivindicação 9, em que o enantiômero selecionado do grupo consistindo em Fórmula Ia é o enantiômero (R) ou (D).

15 11. Método, de acordo com a reivindicação 9, em que o enantiômero selecionado do grupo consistindo em Fórmula Ia é o enantiômero (S) ou (L).

12. Método, de acordo com a reivindicação 9, em que o enantiômero selecionado do grupo consistindo em Fórmula Ia predomina até a extensão de cerca de 90% ou mais.

20 13. Método, de acordo com a reivindicação 4, em que o enantiômero selecionado do grupo consistindo em Fórmula I predomina até a extensão de cerca de 98% ou mais.

25 14. Método, de acordo com a reivindicação 4, em que o enantiômero de Fórmula I substancialmente livre de outros enantiômeros é o enantiômero (D) ou o (R) de Fórmula Ib ou uma mistura enantiomérica em que o enantiômero (D) ou (R) de Fórmula Ib predomina.



Fórmula Ib

(R)-(beta-aminobenzenopropil)carbamato(O-carbamoil-(D)-fenilalaninol)

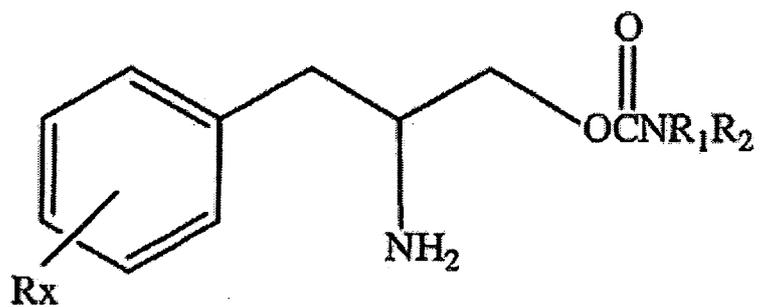
15. Método, de acordo com a reivindicação 14, em que o enantiômero de Fórmula Ib (R)-(beta-aminobenzenopropil)carbamato(O-carbamoil-(D)-fenilalaninol) predomina até a extensão de cerca de 90% ou mais.

16. Método, de acordo com a reivindicação 14, em que o enantiômero de Fórmula (Ib) (R)-(beta-aminobenzenopropil)carbamato(O-carbamoil-(D)-fenilalaninol) predomina até a extensão de cerca de 98% ou mais.

17. Método, de acordo com a reivindicação 14, em que a causa da EDS é escolhida do grupo consistindo em: anormalidades patológicas do sistema nervoso central (SNC), apoplexia, narcolepsia, hipersônia do SNC idiopática; deficiência de sono, apnéia do sono, apnéia do sono obstrutiva, sono noturno insuficiente, dor crônica, dor aguda, doença de Parkinson, incontinência urinária, fadiga de esclerose múltipla, distúrbio de hiperatividade de déficit de atenção (ADHD), distúrbio de Alzheimer, depressão maior, distúrbio bipolar, isquemia cardíaca; mau-alinhamento do marcapasso circadiano corporal com o ambiente, fadiga de vôo, trabalho em turno); e fármacos sedativos.

18. Método, de acordo com a reivindicação 14, em que a causa da EDS é narcolepsia.

19. Método, de acordo com a reivindicação 14, em que a quantidade terapeuticamente eficaz do enantiômero (R)-(beta-aminobenzenopropil)carbamato ou (O-carbamoil-(D)-fenilalaninol) é de cerca de 0,01 mg/Kg/dose até cerca de 300 mg/Kg/dose.



(I)

P10613697-4

RESUMO

Patente de Invenção: **"TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DE SONO-VIGÍLIA"**.

A presente invenção é direcionada a um método de tratamento da sonolência diurna excessiva (EDS) em um indivíduo, compreendendo a etapa de administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I): Fórmula (I) ou um sal ou éster farmacologicamente aceitável seu, em que Rx é um membro selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior de 1 a 8 átomos de carbono, halogênio selecionado de F, Cl, Br e I, alcóxi contendo de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidróxi, trifluormetila e tioalcóxi contendo de 1 a 3 átomos de carbono; x é um número inteiro de 1 a 3, com a condição de que R pode ser o mesmo ou diferente quando x é 2 ou 3; R₁ e R₂ podem ser iguais ou diferentes um do outro e são independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila inferior de 1 a 8 átomos de carbono, arila, arilalquila, cicloalquila de 3 a 7 átomos de carbono; R₁ e R₂ podem ser juntos para formar um heterociclo de 5 a 7 membros substituído com um membro selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila e grupos arila em que o composto cíclico pode compreender de 1 a 2 átomos de nitrogênio e de 0 a 1 átomo de oxigênio, em que os átomos de nitrogênio não estão diretamente conectados uns com os outros ou com o átomo de oxigênio.