

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 978 226**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/41** (2006.01)  
**A61K 31/138** (2006.01)  
**A61K 31/137** (2006.01)  
**A61K 31/4525** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.09.2019 PCT/KR2019/012183**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.03.2020 WO20060251**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2019 E 19861698 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2024 EP 3854391**

54 Título: **Compuesto de carbamato y uso de la formulación que lo comprende para prevenir, aliviar o tratar el trastorno de estrés agudo o el trastorno de estrés postraumático**

30 Prioridad:

**21.09.2018 US 201862734403 P**

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

**09.09.2024**

73 Titular/es:

**SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)  
221, Pangyoyeok-ro, Bundang-gu  
Seongnam-si, Gyeonggi-do 13494, KR**

72 Inventor/es:

**RYU, EUN JU;  
MAENG, CHEOL YOUNG y  
SHIN, HYE WON**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 978 226 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuesto de carbamato y uso de la formulación que lo comprende para prevenir, aliviar o tratar el trastorno de estrés agudo o el trastorno de estrés postraumático

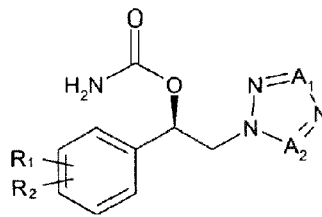
5

**[Campo técnico]**

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Se refiere al uso de un compuesto carbamato de la siguiente

10 Fórmula 1 con el fin de prevenir, aliviar o tratar el trastorno de estrés agudo o el trastorno de estrés postraumático mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto de carbamato:

[Fórmula 1]



15

en donde,  
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> son como se define en el presente documento.

**[Antecedentes de la técnica]**

20

El "trastorno de estrés agudo" es una afección psicológica definida en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4.<sup>a</sup> Edición, Revisión de texto, publicado por la American Psychiatric Association, Washington, D.C., 2000 ("DSM-IV-TR"). El DSM-IV-TR define el "trastorno de estrés agudo" como el que se caracteriza por síntomas que ocurren en el plazo de un mes después de la exposición a un factor de estrés traumático extremo. El DSM-IV-TR enumera criterios generalmente reconocidos para diagnosticar y clasificar el trastorno de estrés agudo.

25

El "trastorno de estrés postraumático (TEPT)" es una afección psicológica definida en el DSM-IV-TR. El DSM-IV-TR define el "trastorno de estrés postraumático" como el que se caracteriza por la reexperimentación continua de uno o más eventos traumáticos extremos. El DSM-IV-TR enumera criterios generalmente reconocidos para diagnosticar y clasificar el trastorno de estrés postraumático. Los eventos traumáticos extremos son eventos que causan un trauma mental que es estrés extremo, tal como abuso físico, violencia, guerra, accidentes graves y desastres naturales potencialmente mortales. La mayoría de estos traumas se producen de forma repentina, causando un dolor intenso a la persona que los experimenta y reduciendo su capacidad para afrontar el estrés. En general, afecta a entre el 5 y el 10 % de la población y la tasa de prevalencia entre las mujeres es aproximadamente el doble que la de los hombres.

30

35

Los síntomas del trastorno de estrés postraumático incluyen amnesia total o parcial de un trauma o situación mental (eventos traumáticos), retrospectión que vuelve a experimentar eventos traumáticos mediante recuerdos intrusivos de ese momento a pesar de que los eventos traumáticos hayan pasado, evitación de estímulos asociados con eventos traumáticos, por ejemplo, actividades o lugares asociados con eventos traumáticos, pesadillas asociadas con eventos traumáticos, irritabilidad, hiperactivación (estado mejorado de sensibilidad a las amenazas con potencial de peligro), hipervigilancia, furia, falta de concentración y retraimiento emocional (Nature Reviews Disease Primers volumen 1, número de artículo: 15057 (2015)).

40

45

Se puede proporcionar tratamiento farmacológico y tratamiento no farmacológico para el trastorno de estrés postraumático. Sólo dos medicamentos, sertralina y paroxetina, que son antidepresivos que tienen un mecanismo de acción como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), han recibido la aprobación de la FDA para el tratamiento del trastorno de estrés postraumático. Los antidepresivos, incluidos estos medicamentos, se utilizan como tratamiento de primera línea para el trastorno de estrés postraumático. Sin embargo, no todos los pacientes con TEPT responden a los ISRS y el uso de estos también está limitado debido a efectos adversos como el insomnio. Además de estos medicamentos, se utilizan muchos medicamentos de forma no autorizada para el tratamiento del trastorno de estrés postraumático. Propranolol y prazosina, que tienen un mecanismo de regulación noradrenérgica, muestran una eficacia parcial para reducir los síntomas físicos provocados por la ansiedad y aliviar las pesadillas, respectivamente. Los fármacos antiepilépticos, que muestran eficacia según el modelo de Kindling que actúa sobre el sistema límbico del cerebro, se han utilizado para aliviar los síntomas de ansiedad, miedo y trastorno de estrés postraumático al reducir las respuestas exageradas a los factores de estrés. Adicionalmente, también se prescriben varios medicamentos, tales como antipsicóticos atípicos, para cada síntoma (Journal of Psychiatric Research 36 (2002) 355-367, Curr Psychiatry Rep. agosto de 2007; 9(4): 291-300).

50

55

Al mismo tiempo, como tratamiento no farmacológico, la psicoterapia conductual, tal como la terapia cognitivo-

conductual (TCC) o la terapia de exposición prolongada (TEP), también se utiliza para tratar el trastorno de estrés postraumático (Front Behav Neurosci. 2018; 12: 258).

5 Como se ha descrito anteriormente, se utilizan diversos tratamientos farmacológicos y tratamientos no farmacológicos para aliviar los síntomas del trastorno de estrés postraumático. Sin embargo, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se consideran el tratamiento de primera línea, pero son ineficaces para todos los pacientes con trastorno de estrés postraumático y no se toleran debido a efectos adversos, que incluyen insomnio, disfunción sexual, síntomas gastrointestinales, mareos y dolores de cabeza. Como tal, existe la necesidad de nuevos medicamentos con mayor eficacia y seguridad.

10

**[Divulgación de la invención]**

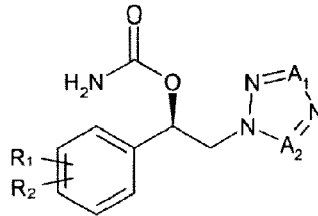
**[Problema por resolver]**

15 La presente invención pretende proporcionar un método para la prevención, alivio o tratamiento del trastorno de estrés agudo o trastorno de estrés postraumático.

También se pretende que la presente invención proporcione el uso de un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención, alivio o tratamiento del trastorno de estrés agudo o el trastorno de estrés postraumático:

20

[Fórmula 1]



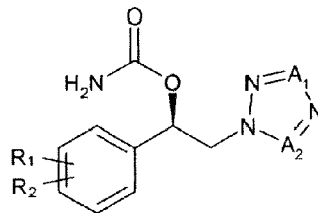
25 en donde, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> son como se define en el presente documento.

**[Solución técnica al problema]**

30 La presente invención proporciona un compuesto de carbamato para su uso en la prevención, alivio o tratamiento del trastorno de estrés agudo o trastorno de estrés postraumático, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:

35

[Fórmula 1]



en donde,

40 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, tioalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; y uno de A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> es CH y el otro es N.

45 Adicionalmente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para usar en la prevención, alivio o tratamiento del trastorno de estrés agudo o el trastorno de estrés postraumático, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 anterior, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, y además uno o más de un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 Adicionalmente, la presente invención proporciona los compuestos reivindicados para su uso en un método para prevenir, aliviar o tratar el trastorno de estrés agudo o el trastorno de estrés postraumático, en un sujeto, que comprende administrar al

sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 anterior, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

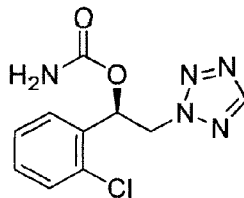
5 Adicionalmente, la presente invención proporciona los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 anterior, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en la prevención, alivio o tratamiento del trastorno de estrés agudo o trastorno de estrés postraumático, o para la mejora de los síntomas asociados con los mismos.

10 De acuerdo con una realización de la presente invención, en la Fórmula 1 anterior, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

En una realización de la presente invención, el halo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> es perfluoroalquilo.

15 Según otra realización de la presente invención, el compuesto de carbamato de la Fórmula 1 anterior es éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etílico del ácido carbámico de la siguiente Fórmula 2:

[Fórmula 2]



20 Una persona con conocimientos habituales en la técnica de la síntesis de compuestos podría haber preparado fácilmente los compuestos de carbamato de las Fórmulas 1 y 2 anteriores utilizando compuestos conocidos o compuestos que puedan prepararse fácilmente a partir de los mismos. Específicamente, los métodos para preparar los compuestos de la Fórmula 1 anterior se describen con detalle en las publicaciones internacionales n.º WO 2006/112685 A1, WO 2010/150946 A1 y WO 2011/046380 A2.

30 Los compuestos de la Fórmula 1 anterior se pueden sintetizar químicamente mediante cualquiera de los métodos descritos en los documentos anteriores, pero los métodos son meramente ilustrativos, y el orden de la operación unitaria y similares pueden cambiarse selectivamente si es necesario.

Los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 anterior se pueden utilizar para la prevención, alivio o tratamiento del trastorno de estrés agudo o trastorno de estrés postraumático.

35 La dosificación de los compuestos de carbamato de Fórmula 1 para la prevención, alivio o tratamiento de las enfermedades anteriores normalmente puede variar dependiendo de la gravedad de la enfermedad, el peso corporal y el estado metabólico del sujeto. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" para un paciente individual se refiere a una cantidad del compuesto activo suficiente para lograr el efecto farmacológico anterior, es decir, el efecto terapéutico como se ha descrito anteriormente. La cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención es de 50 a 500 mg, de 50 a 400 mg, de 50 a 300 mg, de 100 a 400 mg, de 100 a 300 mg, de 50 a 200 mg o de 100 a 40 200 mg, basándose en la forma libre y administración una vez al día a seres humanos. La cantidad terapéuticamente eficaz es preferentemente de 50 a 300 mg, más preferentemente de 50 a 200 mg.

45 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante cualquier método convencional usado para la administración de un agente terapéutico, tal como administración oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o rectal.

50 El medicamento o la composición farmacéutica según una realización de la presente invención puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de carbamato de la presente invención, sus sales, solvatos, hidratos y combinaciones de los mismos farmacéuticamente aceptables.

55 Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 anterior incluyen, de forma independiente, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bitartrato, acetato de calcio, camsilato, carbonato, citrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, arsanilato de glicololilo, hexilresorcinato, hidravamina, bromhidrato, clorhidrato, bicarbonato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato o hemisuccinato, sulfato o hemisulfato, tanato, tartrato, oxalato o hemitartrato, teocato, trietioduro, benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, amonio, 60 tetrametilamonio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc.

El medicamento o la composición farmacéutica según una realización de la presente invención se puede administrar por vía oral o parenteral. La administración parenteral puede incluir inyección intravenosa, inyección subcutánea, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, administración endotelial, administración tópica, administración intranasal, administración intravaginal, administración intrapulmonar, administración rectal y similares. En el caso de la administración oral, la composición farmacéutica de acuerdo con una realización de la presente invención se puede formular como un comprimido simple (comprimido sin recubrir) o de manera que el agente activo esté recubierto o protegido contra la degradación en el estómago. Adicionalmente, la composición puede administrarse mediante cualquier dispositivo capaz de transferir la sustancia activa a la célula diana. La vía de administración puede variar dependiendo del estado general y edad del sujeto que se va a tratar, la naturaleza de la afección de tratamiento y el principio activo seleccionado.

Una dosificación adecuada del medicamento o la composición farmacéutica según una realización de la presente invención puede variar dependiendo de factores tales como el método de formulación, el método de administración, la edad, el peso corporal y el sexo de los pacientes, el proceso patológico, la dieta, el momento de administración, la vía de administración, la tasa de excreción y la sensibilidad de reacción, y los médicos con experiencia habitual pueden determinar y recetar fácilmente dosis que sean eficaces para el tratamiento o la profilaxis deseados. La composición farmacéutica de acuerdo con una realización se puede administrar en una o más dosis, por ejemplo, de una a cuatro veces al día. La composición farmacéutica de acuerdo con una realización puede contener los compuestos de Fórmula 1 en una cantidad de 50 a 500 mg, 50 a 400 mg, 50 a 300 mg, 100 a 400 mg, 100 a 300 mg, 50 a 200 mg o 100 a 200 mg, preferentemente 50 a 300 mg, más preferentemente 50 a 200 mg basado en la forma libre. El medicamento o la composición farmacéutica según una realización de la presente invención se puede formular usando un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable según un método que pueda llevar a cabo fácilmente una persona de experiencia habitual en la técnica, de modo que se prepare en forma farmacéutica o se incluya en un recipiente multidosis. La formulación anterior puede ser una solución en aceite o un medio acuoso, una suspensión o una emulsión (solución emulsionada), un extracto, un polvo, gránulos, un comprimido o una cápsula y puede incluir además un agente de dispersión o estabilización. Adicionalmente, la composición farmacéutica se puede administrar en forma de supositorios, nebulizaciones, pomadas, cremas, geles, inhalantes o parches cutáneos. Las composiciones farmacéuticas también se pueden preparar para administración a mamíferos, más preferentemente para administración a seres humanos.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos y pueden ser uno o más seleccionados de cargas, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, dispersantes, adsorbentes, tensioactivos, aglutinantes, conservantes, disgregantes, edulcorantes, saborizantes, agentes de deslizamiento, agentes de control de la liberación, agentes humectantes, estabilizantes, agentes de suspensión y lubricantes. Adicionalmente, los vehículos farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar de solución salina, agua estéril, solución de Ringer, solución salina tamponada, solución de dextrosa, solución de maltodextrina, glicerol, etanol y mezclas de los mismos.

En una realización, las cargas adecuadas incluyen, pero sin limitación, azúcar (p. ej., dextrosa, sacarosa, maltosa y lactosa), almidón (p. ej., almidón de maíz), alditol (p. ej., manitol, sorbitol, maltitol, eritritol y xilitol), hidrolizado de almidón (p. ej., dextrina y maltodextrina), celulosa o derivados de celulosa (p. ej., celulosa microcristalina) o mezclas de los mismos.

En una realización, los aglutinantes adecuados incluyen, pero sin limitación, povidona, copovidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, gelatina, goma, sacarosa, almidón o mezclas de los mismos.

En una realización, los conservantes adecuados incluyen, pero sin limitación, ácido benzoico, benzoato de sodio, alcohol bencílico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, clorbutol, galato, hidroxibenzoato, EDTA o mezclas de los mismos.

En una realización, los disgregantes adecuados incluyen, pero sin limitación, glicolato sódico de almidón, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, almidón, celulosa microcristalina o mezclas de los mismos.

En una realización, los edulcorantes adecuados incluyen, pero sin limitación, sucralosa, sacarina, sacarina sódica, sacarina potásica, sacarina cálcica, acesulfamo de potasio o ciclamato de sodio, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa o mezclas de los mismos.

En una realización, los deslizantes adecuados incluyen, pero sin limitación, sílice, dióxido de silicio coloidal, talco y similares.

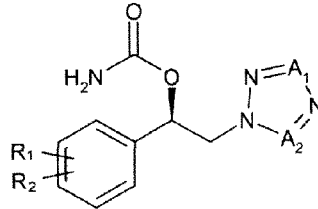
En una realización, los lubricantes adecuados incluyen, pero sin limitación, ácidos grasos de cadena larga y sales de los mismos, tales como estearato de magnesio y ácido esteárico, talco, cera de glicéridos o mezclas de los mismos.

De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, se proporciona una combinación para la prevención,

alivio o tratamiento del trastorno de estrés agudo o el trastorno de estrés postraumático, que comprende (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS):

5

[Fórmula 1]



en donde,

10  $R_1$  y  $R_2$  se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_1$ - $C_8$ , halo-alquilo  $C_1$ - $C_8$ , tioalcoxi  $C_1$ - $C_8$  y alcoxi  $C_1$ - $C_8$ ; y uno de  $A_1$  y  $A_2$  es CH y el otro es N.

15 De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina puede ser uno o más seleccionados del grupo que consiste en fluoxetina, sertralina, paroxetina y una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, pero no se limita a los mismos.

20 De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, en la combinación, la relación en peso (a:b) del ingrediente (a) y el ingrediente (b) puede estar dentro del alcance de 1.000:1 a 1:1.000. De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, en la combinación, la relación en peso (a:b) del ingrediente (a) y el ingrediente (b) puede estar dentro del alcance de 100:1 a 1:100.

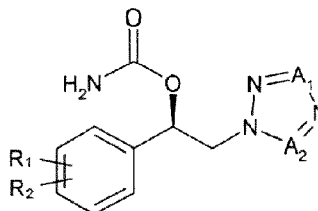
25 De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, la combinación puede comprender el compuesto de Fórmula 1 en una cantidad de 12,5 a 500 mg, referido a la forma libre.

De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina puede ser fluoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina puede ser clorhidrato de fluoxetina.

30 De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, la combinación puede comprender fluoxetina en una cantidad de 10 a 60 mg, referido a la forma libre.

35 De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de carbamato para su uso en la prevención, alivio o tratamiento de los síntomas del trastorno de estrés postraumático, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



40

en donde,

45  $R_1$  y  $R_2$  se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_1$ - $C_8$ , halo-alquilo  $C_1$ - $C_8$ , tioalcoxi  $C_1$ - $C_8$  y alcoxi  $C_1$ - $C_8$ ; y uno de  $A_1$  y  $A_2$  es CH y el otro es N.

50 De acuerdo con aún otra realización de la presente invención, el síntoma del trastorno de estrés postraumático es uno o más seleccionados del grupo que consiste en amnesia total o parcial del evento traumático, retrospectión en un paciente que vuelve a experimentar un evento traumático o evita un estímulo asociado con un evento traumático, pesadillas, irritabilidad, hiperexcitación, hipervigilancia, furia, poca concentración y retraimiento emocional.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a reducir o eliminar la probabilidad de una enfermedad.

5 Como se utiliza en el presente documento, el término "aliviar", "aliviando" y "alivio" se refieren a eliminar total o parcialmente una enfermedad y/o los síntomas que la acompañan.

Como se utiliza en el presente documento, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a eliminar total o parcialmente una enfermedad y/o los síntomas que la acompañan.

10 Como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal que es objeto de terapia, observación o experimentación, preferentemente un mamífero (tal como primates (p. ej., un ser humano), ganado bovino, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, etc.), más preferentemente un ser humano.

15 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o formulación farmacéutica que provoca una respuesta biológica o médica en el sistema, animal o ser humano, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando, en donde dicha cantidad es solicitada por un investigador, veterinario, doctor (médico) u otro facultativo.

20 Como se utiliza en el presente documento, el término "composición" abarca un producto que contiene una cantidad específica de un ingrediente particular y cualquier producto que resulte directa o indirectamente de una combinación de cantidades específicas de ingredientes particulares.

**[Efecto de la invención]**

25 El medicamento y la combinación según la presente invención pueden prevenir, aliviar y tratar eficazmente el trastorno de estrés agudo o el trastorno de estrés postraumático.

**[Breve descripción de los dibujos]**

30 La Figura 1 muestra la comparación del comportamiento de escalada mediante la realización de una prueba de nado forzado (FST) en ratas en las que no se indujo trastorno de estrés postraumático, ratas en las que el trastorno de estrés postraumático se indujo mediante estrés prolongado único (SPS) y ratas en las que el trastorno de estrés postraumático se indujo mediante SPS y después se administró éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etílico de ácido carbámico (Compuesto de prueba) preparado en el ejemplo de preparación (izquierda, centro y derecha, respectivamente).

35 La Figura 2 muestra la comparación del tiempo de inmovilidad mediante la realización de una prueba de nado forzado en ratas en las que no se indujo trastorno de estrés postraumático, ratas en las que el trastorno de estrés postraumático se indujo mediante SPS y ratas en las que el trastorno de estrés postraumático se indujo mediante SPS y después se administró éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etílico de ácido carbámico (Compuesto de prueba) preparado en el ejemplo de preparación (izquierda, centro y derecha, respectivamente).

40 La Figura 3 muestra la comparación del tiempo de nado mediante la realización de una prueba de nado forzado en ratas en las que no se indujo trastorno de estrés postraumático, ratas en las que el trastorno de estrés postraumático se indujo mediante SPS y ratas en las que el trastorno de estrés postraumático se indujo mediante SPS y después se administró éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etílico de ácido carbámico (Compuesto de prueba) preparado en el ejemplo de preparación (izquierda, centro y derecha, respectivamente).

45 La figura 4 muestra la comparación de las concentraciones de corticoides en sangre de ratas en las que no se indujo trastorno de estrés postraumático, ratas en las que el trastorno de estrés postraumático se indujo mediante SPS y ratas en las que el trastorno de estrés postraumático se indujo mediante SPS y después se administró éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etílico de ácido carbámico (Compuesto de prueba) preparado en el ejemplo de preparación.

50 La Figura 5 muestra el efecto sinérgico sobre el tiempo de inmovilidad en ratones en los que se administró éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etílico del ácido carbámico (compuesto de prueba) preparado en el ejemplo de preparación junto con clorhidrato de fluoxetina.

**[Realizaciones específicas para llevar a cabo la invención]**

A continuación en el presente documento, la presente invención se explicará con más detalle mediante ejemplos prácticos. Sin embargo, los siguientes ejemplos de trabajo sólo pretenden ilustrar una o más realizaciones.

**Ejemplo de preparación: Síntesis del éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etílico del ácido carbámico**

60 El éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etílico del ácido carbámico (en lo sucesivo en el presente documento denominado "compuesto de prueba") se preparó de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de preparación 50 de la publicación internacional n.º WO 2010/150946.

### **Ejemplo 1: Prueba de nado forzado**

#### Animales de experimentación

- 5 Se usaron ratas macho adultas (Sprague-Dawley, 200 a 230 g). Los animales de experimentación se mantuvieron en un ciclo de luz y oscuridad de 12 horas (iluminados de 7 pm a 7 am), una temperatura de 22 a 25 °C, una humedad relativa del 40 al 60 %, y libre acceso al agua y a los alimentos. Los animales se dividieron aleatoriamente en tres grupos de la siguiente manera:
- 10 - Catorce (14) ratas como grupo control, a las que se administró por vía oral solución salina como vehículo a un volumen de dosis de 3 ml/kg (Grupo 1)
- Doce (12) ratas a las que se les indujo un trastorno de estrés postraumático y luego se les administró por vía oral solución salina como vehículo a un volumen de dosis de 3 ml/kg (Grupo 2)
- 15 - Doce (12) ratas a las que se les indujo un trastorno de estrés postraumático y luego se les administró por vía oral el compuesto de prueba a una dosis de 30 mg/kg (3 ml/kg) (Grupo 3)

#### Inducción del trastorno de estrés postraumático

20 Para establecer un trastorno de estrés postraumático óptimo, al modelo animal se le indujo mediante un estrés único prolongado (SPS). Los animales que expresaron el trastorno de estrés postraumático se establecieron mediante la exposición al estrés en diversas condiciones (2 horas de estrés de inmovilización, 20 minutos de nado forzado, 15 minutos de descanso, exposición a vapor de éter).

25 El trastorno de estrés postraumático se indujo en el Grupo 2 y en el Grupo 3 como se ha descrito anteriormente. Después de los factores de estrés del SPS, se alojó a las ratas en sus jaulas de forma individual y no se les molestó durante siete días para inducir estrés postraumático. Se midieron diariamente los cambios en la mortalidad y el peso corporal de todos los animales de experimentación para determinar si el trastorno de estrés postraumático estaba bien inducido.

#### 30 Administración

Durante 15 días a partir del día siguiente a la exposición a un único estrés prolongado, al grupo 2 se le administró por vía oral solución salina como vehículo y al grupo 3 se le administró 30 mg/kg (3 ml/kg) del compuesto de prueba.

35 Al mismo tiempo, al grupo 1, en el que no se indujo el trastorno de estrés postraumático, se le administró por vía oral solución salina al mismo tiempo que se inició la administración oral en el grupo 2 y el grupo 3.

#### Prueba de nado forzado

40 Para realizar una prueba de nado forzado en las ratas de los Grupos 1 a 3, se llenó un cilindro transparente (20 cm de diámetro x 50 cm de altura) con agua a 25 °C hasta una altura de 30 cm. La prueba de nado forzado consistió en dos sesiones. El primer día, se aclimató a las ratas en el cilindro lleno de agua durante 15 minutos. Después de 24 horas, se insertó a las ratas en el cilindro durante 5 minutos y se registró y midió el comportamiento de escape de las ratas utilizando una cámara de video. Los comportamientos de las ratas se dividieron en conductas de escalada, inmovilidad y nado. El comportamiento de escalada midió el tiempo necesario para ascender, el comportamiento de inmovilidad midió el tiempo para no escapar y el comportamiento de nado midió el tiempo para moverse horizontalmente en el cilindro. Los resultados se representan en las figuras 1 a 3, respectivamente.

#### Estadísticas

50 La eficacia del compuesto se expresó como la media  $\pm$  error estándar de la media (SEM) y se reconoció significación estadística cuando los datos tenían una diferencia de  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unidireccional en Prism 7.04.

55 A partir de los resultados anteriores, se confirmó que el compuesto de prueba se puede utilizar como medicamento para la prevención, alivio o tratamiento del trastorno de estrés postraumático al mostrar eficacia para aliviar los síntomas asociados con el trastorno de estrés postraumático.

### **Ejemplo 2: Cambio de corticoides**

#### 60 Animales de experimentación

65 Ratas macho adultas (Sprague-Dawley, 200 a 230 g). Los animales de experimentación se mantuvieron en un ciclo de luz y oscuridad de 12 horas (iluminados de 7 pm a 7 am), una temperatura de 22 a 25 °C, una humedad relativa del 40 al 60 %, y libre acceso al agua y a los alimentos. Los animales se dividieron aleatoriamente en tres grupos de la siguiente manera:

- Ocho (8) ratas como grupo control, a las que se administró por vía oral solución salina como vehículo a un volumen de dosis de 3 ml/kg (Grupo 1)
- Siete (7) ratas a las que se les indujo un trastorno de estrés postraumático y luego se les administró por vía oral solución salina como vehículo a un volumen de dosis de 3 ml/kg (Grupo 2)
- Siete (7) ratas a las que se les indujo un trastorno de estrés postraumático y luego se les administró por vía oral el compuesto de prueba a una dosis de 30 mg/kg (3 ml/kg) (Grupo 3)

#### Inducción del trastorno de estrés postraumático

Para establecer un trastorno de estrés postraumático óptimo, al modelo animal se le indujo mediante un estrés único prolongado (SPS). Los animales que expresaron el trastorno de estrés postraumático se establecieron mediante la exposición al estrés en diversas condiciones (2 horas de estrés de inmovilización, 20 minutos de nado forzado, 15 minutos de descanso, exposición a vapor de éter).

El trastorno de estrés postraumático se indujo en el Grupo 2 y en el Grupo 3 como se ha descrito anteriormente. Después de los factores de estrés del SPS, se alojó a las ratas en sus jaulas de forma individual y no se les molestó durante siete días para inducir estrés postraumático. Se midieron diariamente los cambios en la mortalidad y el peso corporal de todos los animales de experimentación para determinar si el trastorno de estrés postraumático estaba bien inducido.

#### Administración

Durante 15 días a partir del día siguiente a la exposición a un único estrés prolongado, al grupo 2 se le administró por vía oral solución salina como vehículo y al grupo 3 se le administró 30 mg/kg (3 ml/kg) del compuesto de prueba.

Al mismo tiempo, al grupo 1, en el que no se indujo el trastorno de estrés postraumático, se le administró por vía oral solución salina al mismo tiempo que se inició la administración oral en el grupo 2 y el grupo 3.

#### Medición de corticoides en sangre

Las ratas fueron sacrificadas rápidamente por decapitación el día después de la prueba de nado forzado y rápidamente se recogió sangre a través de la aorta abdominal. La muestra de sangre se centrifugó a 4000 g durante 10 minutos y el suero se recogió y almacenó a -20 °C. La concentración de corticoides se midió mediante inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) utilizando un kit de corticosterona de Novus Biologicals. Los resultados se midieron mediante un lector de ELISA (MultiRead 400) para calcular la concentración de corticoide.

#### Estadísticas

La eficacia del compuesto se expresó como la media  $\pm$  error estándar de la media (SEM) y se reconoció significación estadística cuando los datos tenían una diferencia de  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unidireccional en Prism 7.04.

Tal como se puede observar en la Figura 4, cuando el compuesto de prueba se administró por vía oral a una dosis de 30 mg/kg, hubo una reducción estadísticamente significativa en la concentración de corticoides en sangre, en comparación con el grupo de control en el que se administró por vía oral solución salina como vehículo a las ratas con trastorno de estrés postraumático inducido. Debido a que un sujeto que sufre un trastorno de estrés postraumático se encuentra en un estado de concentración creciente de corticoides en sangre, se confirmó que el compuesto de prueba se puede utilizar como medicamento para la prevención, alivio o tratamiento del trastorno de estrés postraumático en vista de que el compuesto de prueba muestra el efecto de reducir el aumento de la concentración de corticoides en sangre.

#### **Ejemplo 3: Prueba de nado forzado mediante el uso de una combinación de compuesto de prueba e inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina**

##### Animales de experimentación

Se utilizaron ratones adultos (CD-1). Los animales de experimentación se mantuvieron en un ciclo de luz y oscuridad de 12 horas (iluminados de 7 pm a 7 am), una temperatura de 22 a 25 °C, una humedad relativa del 40 al 60 %, y libre acceso al agua y a los alimentos. Los animales se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos de la siguiente manera:

- Ocho (8) ratones como grupo de control, a los que se administró una inyección intraperitoneal de solución salina como vehículo a un volumen de dosis de 10 ml/kg (Grupo 1)
- Ocho (8) ratones como grupo experimental, a los que se administró una inyección intraperitoneal del compuesto de prueba a una dosis de 5 mg/kg (10 ml/kg) (Grupo 2)
- Ocho (8) ratones como grupo experimental, a los que se administró una inyección intraperitoneal de clorhidrato de

- fluoxetina a una dosis de 10 mg/kg (10 ml/kg) (Grupo 3)
- Ocho (8) ratones como grupo experimental, a los que se administró una inyección intraperitoneal del compuesto de prueba a una dosis de 5 mg/kg (10 ml/kg) y clorhidrato de fluoxetina a una dosis de 10 mg/kg (10 ml/kg) (Grupo 4)

5

#### Prueba de nado forzado

10 Para realizar una prueba de nado forzado en los ratones de los Grupos 1 a 4, se llenó un cilindro transparente con agua a 25 °C hasta una altura de 20 cm. 30 minutos después de la inyección, se aclimató a los ratones en agua durante 2 minutos y se midió la duración del comportamiento de desesperación que no se movía durante 4 minutos utilizando un cronómetro. Los resultados se representan en la Figura 5.

#### Estadísticas

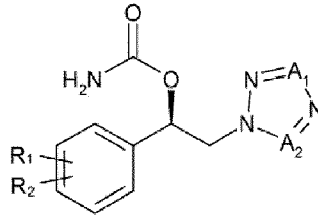
15 El efecto del compuesto se expresó como la media  $\pm$  error estándar de la media (SEM) y se reconoció significación estadística cuando los datos tenían una diferencia de  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA unidireccional en Prism 7.04.

20 A partir de los resultados anteriores, una combinación de compuesto de prueba e inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (fluoxetina), que se encuentran en una dosis ineficaz, respectivamente, demostró ser sinérgico en una prueba de nado forzado. Con esto, se confirmó que la coadministración del compuesto de prueba y el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, que se ha utilizado como tratamiento de primera línea para el trastorno de estrés postraumático, puede tener eficacia sinérgica.

REIVINDICACIONES

1. Un medicamento para su uso en la prevención, alivio o tratamiento del trastorno de estrés agudo o el trastorno de estrés postraumático, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



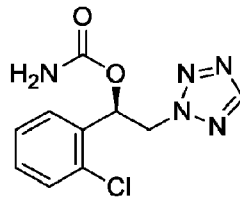
10 en donde,

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, tioalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; y uno de A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> es CH y el otro es N.

15 2. El medicamento para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

20 3. El medicamento para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de carbamato de Fórmula 1 es éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etílico del ácido carbámico de la siguiente Fórmula 2:

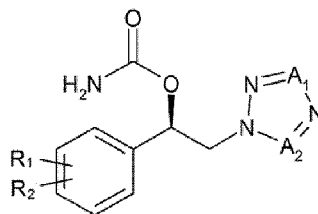
[Fórmula 2]



25 4. Una combinación para su uso en la prevención, alivio o tratamiento del trastorno de estrés agudo o el trastorno de estrés postraumático, que comprende:

- 30 (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; y  
 (b) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS):

[Fórmula 1]



35 en donde,

40 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, tioalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>; y uno de A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> es CH y el otro es N.

5. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina es uno o más seleccionados del grupo que consiste en fluoxetina, sertralina, paroxetina y una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la proporción en peso de a:b es de 1.000:1 a 1:1.000.

5 7. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la proporción en peso de a:b es de 100:1 a 1:100.

8. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende el compuesto de Fórmula 1 en una cantidad de 12,5 mg a 500 mg referido a la forma libre.

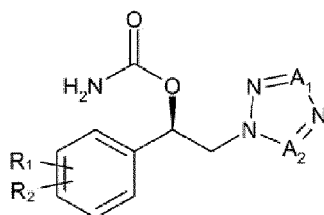
10 9. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina es fluoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 10. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina es clorhidrato de fluoxetina.

11. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende fluoxetina en una cantidad de 10 a 60 mg referido a la forma libre.

20 12. Un medicamento para su uso en la prevención, alivio o tratamiento de los síntomas del trastorno de estrés postraumático, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; y además uno o más de un vehículo farmacéuticamente aceptable:

25 [Fórmula 1]



en donde,

30  $R_1$  y  $R_2$  se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_1-C_8$ , halo-alquilo  $C_1-C_8$ , tioalcoxi  $C_1-C_8$  y alcoxi  $C_1-C_8$ ; y uno de  $A_1$  y  $A_2$  es CH y el otro es N.

35 13. El medicamento para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el síntoma del trastorno de estrés postraumático es uno o más seleccionados del grupo que consiste en amnesia total o parcial del evento traumático, retrospección en un paciente que vuelve a experimentar un evento traumático o evita un estímulo asociado con un evento traumático, pesadillas, irritabilidad, hiperexcitación, hipervigilancia, furia, poca concentración y retraimiento emocional.

40

Figura 1

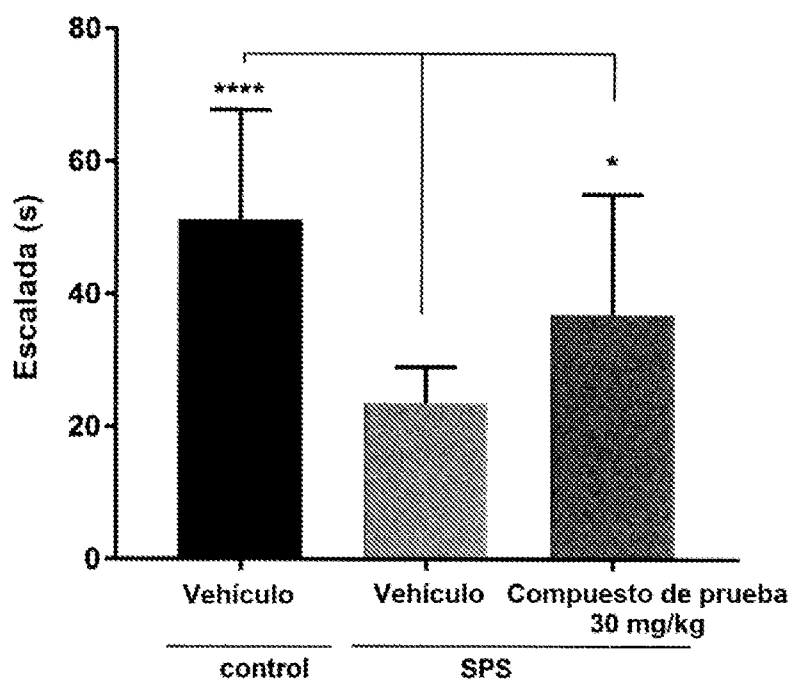


Figura 2

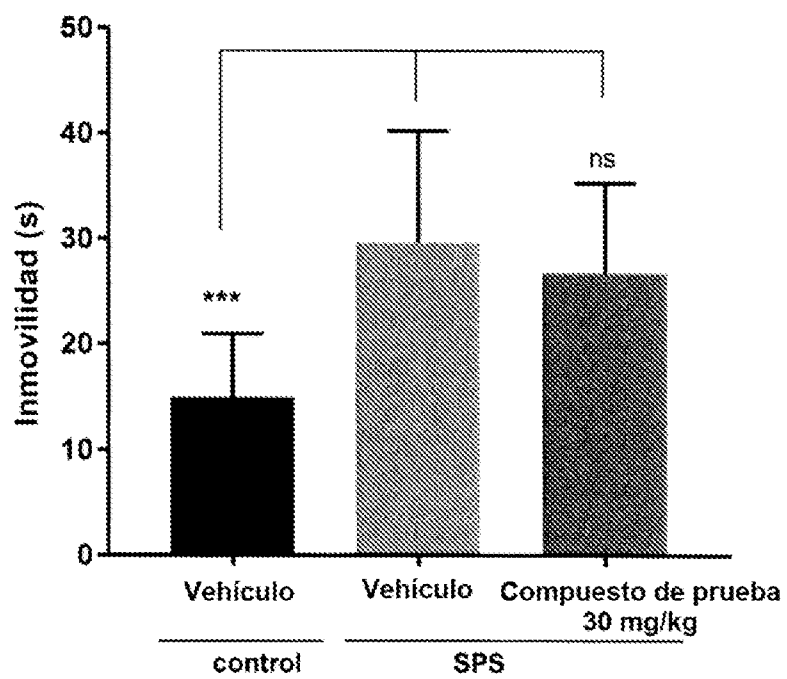


Figura 3

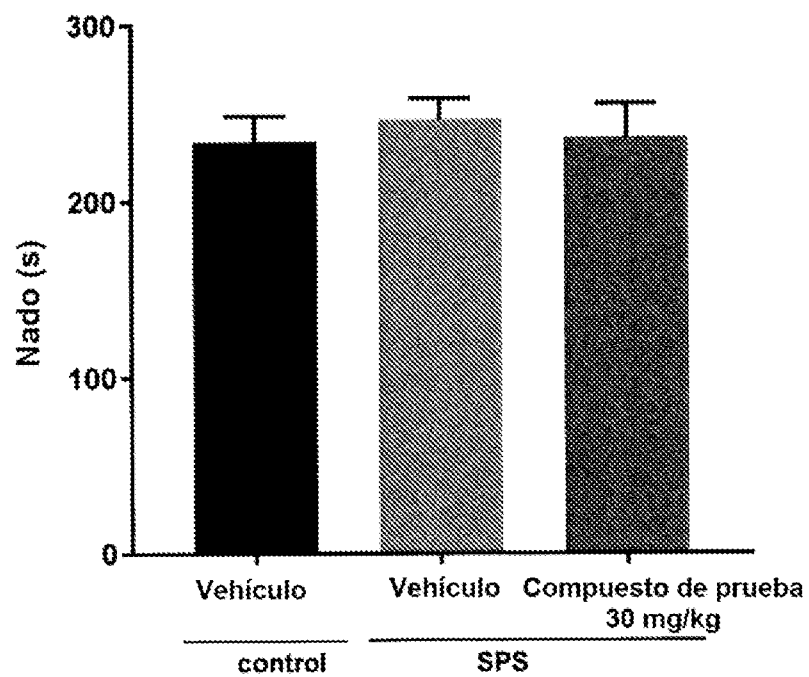


Figura 4

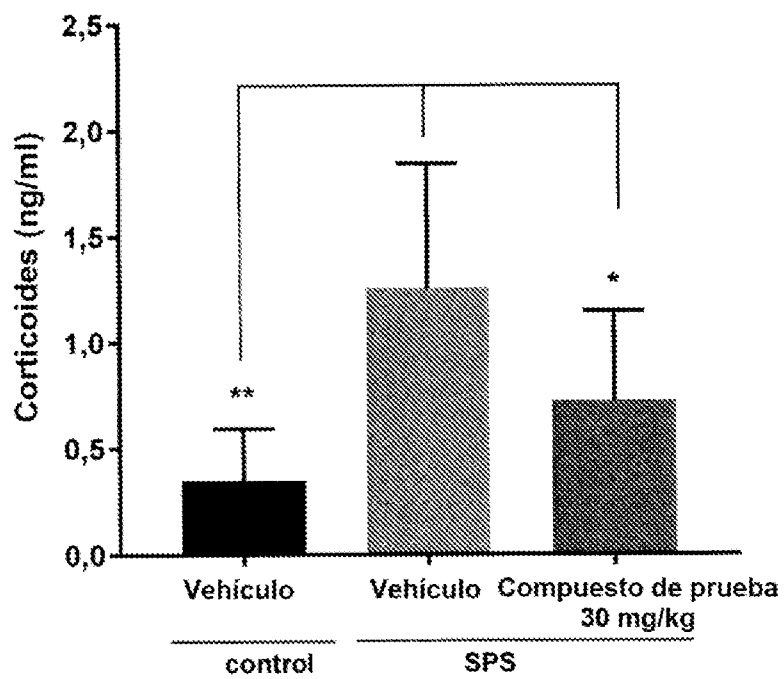


Figura 5

