

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 812 586**

51 Int. Cl.:

A61K 31/27 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.07.2014 PCT/US2014/047186**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.01.2015 WO15010014**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2014 E 14825724 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 3021838**

54 Título: **Tratamiento para la obesidad**

30 Prioridad:

18.07.2013 US 201361847593 P

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

17.03.2021

73 Titular/es:

**JAZZ PHARMACEUTICALS IRELAND LIMITED
(50.0%)**

**Waterloo Exchange, Waterloo Road
Dublin 4, IE y**

SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD (50.0%)

72 Inventor/es:

KHAYRALLAH, MOISE A.;
BREAM, GARY y
BUTTS, STEPHEN E.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 812 586 T3

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

DESCRIPCIÓN

Tratamiento para la obesidad

5 **[0001]** La presente invención se refiere a ciertos compuestos de carbamato para uso en un método para tratar o prevenir la obesidad en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dichos compuestos. La invención se refiere además a ciertos compuestos de carbamato para su uso en métodos para reducir el peso corporal y/o reducir la ingesta de alimentos en un sujeto que tiene obesidad, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de dichos compuestos. La
10 invención se refiere además a métodos no terapéuticos para reducir el peso corporal o prevenir un aumento de peso corporal en un sujeto que tiene un peso normal o sobrepeso, que comprenden administrar al paciente una cantidad eficaz de ciertos compuestos de carbamato.

ANTECEDENTES

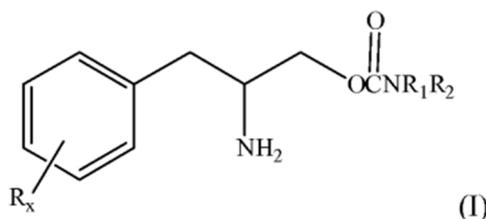
15 **[0002]** La obesidad es un problema de salud mundial que está alcanzando proporciones epidémicas. En 2008, la Organización Mundial de la Salud estima que al menos 500 millones de adultos son obesos. Estados Unidos tiene las tasas más altas de obesidad en el mundo desarrollado. En 2010 se informó que el 35,7% de los adultos estadounidenses son obesos. El sobrepeso y la obesidad son el quinto riesgo principal de muerte mundial.

20 **[0003]** La obesidad es una enfermedad compleja influenciada por la genética, la dieta, el ejercicio y una biología compleja. La cirugía bariátrica para reducir el tamaño del estómago (cirugía de bypass gástrico) es el único tratamiento eficaz para provocar la pérdida de peso en personas con obesidad mórbida. Los medicamentos para tratar la obesidad se pueden dividir en tres grupos: los que reducen la ingesta de alimentos o los supresores del apetito; los que alteran el metabolismo o bloquean la absorción de grasas; y los que aumentan la termogénesis. Actualmente, solo hay dos
25 medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento a largo plazo de la obesidad: el bloqueador de la absorción de grasas orlistat (XENICAL®, ALLI®) y el supresor del apetito sibutramina (MERIDIA®). Estos medicamentos causan efectos secundarios graves y solo dan como resultado una modesta pérdida de peso. Por tanto, se necesita con urgencia el descubrimiento de nuevos tratamientos para la obesidad.

30 **[0004]** El documento US 2012/004300 A1 se refiere a un método para usar un compuesto de carbamato solo o en combinación con otros medicamentos, para el tratamiento del trastorno bipolar. Los estudios en animales muestran una duración reducida de la inmovilidad en una prueba de natación forzada, depresión de la actividad hiper motora en ratones KO transportadores de dopamina y reducción de la agresión inducida por el aislamiento. Los estudios clínicos muestran una reducción de la tristeza y la depresión. El documento EP 2543660 A1 describe compuestos que son agonistas de CaSR y su uso en el tratamiento de trastornos mejorados mediante la activación de CaSR, tales como diabetes u obesidad.

RESUMEN DE REALIZACIONES DE LA INVENCION

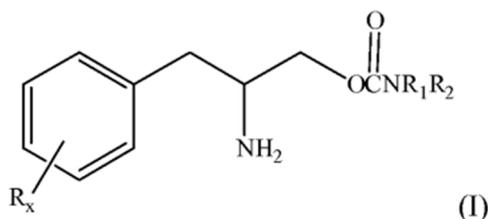
40 **[0005]** La presente invención proporciona un método eficaz y conveniente para el tratamiento o prevención de la obesidad y para ayudar a las personas a reducir el peso corporal y/o la ingesta de alimentos. Por tanto, en un aspecto, la presente invención está dirigida a un método para tratar la obesidad en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I:



55 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidroxilo, trifluorometilo y tioalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono; x es un número entero de 0 a 3, con la condición de que R pueda ser igual o diferente cuando x sea 2 o 3; R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o R₁ y R₂ pueden unirse para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros que no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos alquilo o arilo, en el que el heterociclo puede comprender de 1 a 2 átomos de nitrógeno y de 0 a 1 átomo de oxígeno, en el que los átomos de nitrógeno no están conectados directamente entre sí ni con el átomo de oxígeno; en el que el sujeto reduce el peso corporal, tratando así la obesidad.

65 **[0006]** En otro aspecto, la presente invención está dirigida a un método para reducir el peso corporal en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I:

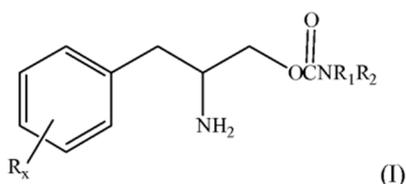
5



10 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R es un miembro seleccionado del grupo que
 consiste en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidroxil,
 trifluorometilo y tioalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono; x es un número entero de 0 a 3, con la condición de que R pueda
 ser igual o diferente cuando x sea 2 o 3; R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
 15 hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o R₁ y R₂ pueden
 unirse para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros que no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos
 alquilo o arilo, en donde el heterociclo puede comprender de 1 a 2 átomos de nitrógeno y de 0 a 1 átomo de oxígeno,
 en donde los átomos de nitrógeno no están conectados directamente entre sí ni con el átomo de oxígeno; en donde
 el sujeto reduce el peso corporal.

20 **[0007]** En otro aspecto, la presente invención está dirigida a un método para reducir la ingesta de alimentos en un
 sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un
 compuesto de Fórmula I:

25



30

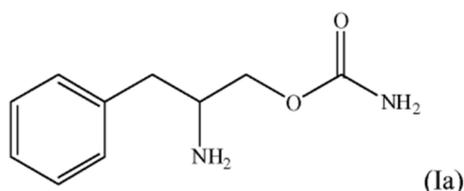
o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo; en donde R es un miembro seleccionado del grupo que
 consiste en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidroxil,
 trifluorometilo y tioalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono; x es un número entero de 0 a 3, con la condición de que R pueda
 ser igual o diferente cuando x sea 2 o 3; R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
 35 hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o R₁ y R₂ pueden
 unirse para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros que no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos
 alquilo o arilo, en donde el heterociclo puede comprender de 1 a 2 átomos de nitrógeno y de 0 a 1 átomo de oxígeno,
 en donde los átomos de nitrógeno no están conectados directamente entre sí ni con el átomo de oxígeno; en donde
 40 el sujeto reduce la ingesta de alimentos.

[0008] En algunas realizaciones de la invención, los métodos comprenden la etapa de administrar al sujeto una eficaz
 cantidad de un enantiómero de fórmula I sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en
 donde predomina un enantiómero de Fórmula I.

45

[0009] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de fórmula Ia:

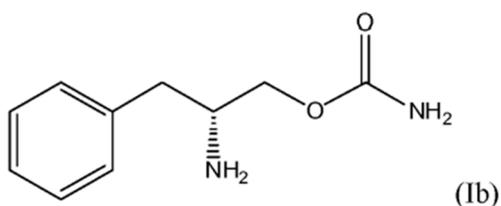
50



55 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.

[0010] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de la Fórmula Ib:

60



65

o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo. Este compuesto se denomina (R)-(beta-amino-bencenopropilo) carbamato u O-carbamoilo-(D)-fenilalaninol y alternativamente se ha denominado ADX-N05, SKL-N05, SK-N05, YKP10A y R228060.

5 **[0011]** Las realizaciones de la invención incluyen el uso de un compuesto de Fórmula I para tratar la obesidad en un sujeto que lo necesite. Otras realizaciones de la invención incluyen el uso de un compuesto de Fórmula I para reducir el peso corporal y/o la ingesta de alimentos en un sujeto que lo necesite.

10 **[0012]** Otras realizaciones de la invención incluyen el uso, para reducir el peso corporal y/o la ingesta de alimentos en un sujeto en necesidad del mismo, de un compuesto de Fórmula I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES DE LA INVENCIÓN

15 **[0013]** La presente invención se describirá ahora a continuación con referencia a los dibujos y ejemplos adjuntos, en los que se muestran realizaciones de la invención.

20 **[0014]** A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que comúnmente entendido por un experto ordinario en la técnica a la que pertenece esta invención. La terminología utilizada en la descripción de la invención en este documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares solamente y no pretende ser una limitación de la invención.

25 **[0015]** A menos que el contexto indique lo contrario, se pretende específicamente que las diversas características de la invención descritas en este documento se pueden utilizar en cualquier combinación. Además, la presente invención también contempla que en algunas realizaciones de la invención, cualquier característica o combinación de características expuestas en el presente documento puede excluirse u omitirse. Para ilustrar, si la especificación establece que una composición comprende los componentes A, B y C, se pretende específicamente que cualquiera de A, B o C, o una combinación de los mismos, pueda omitirse y descartarse individualmente o en cualquier combinación.

30 Definiciones

[0016] Tal como se usa en el presente documento, "un", "una", "el" o "ella" pueden significar uno o más de uno. Por ejemplo, "una" célula puede significar una sola célula o una multiplicidad de células.

35 **[0017]** También como se utiliza aquí, "y/o" se refiere a y abarca cualquier y todas las combinaciones posibles de uno o más de los elementos enumerados asociados, así como la falta de combinaciones cuando se interpretan en la alternativa ("o").

40 **[0018]** El término "aproximadamente", tal como se usa en el presente documento cuando se refiere a un valor medible tal como una cantidad de dosis (p. ej., una cantidad de un compuesto) y similares, se entiende que variaciones abarcan de $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0,5\%$ o incluso $\pm 0,1\%$ de la cantidad especificada.

45 **[0019]** Los términos "comprenden", "comprende" y "que comprende" como se usa en el presente documento, especifican la presencia de las características indicadas, números enteros, etapas, operaciones, elementos y/o componentes, pero no excluyen la presencia o adición de una o más de otras características, números enteros, etapas, operaciones, elementos, componentes y/o grupos de los mismos.

50 **[0020]** Tal como se utiliza aquí, la frase transicional "que consiste esencialmente en" significa que el alcance de una reivindicación debe ser interpretada para abarcar los materiales especificados o etapas enumeradas en la reivindicación "y aquellos que no afectan materialmente la característica básica y novedosa" de la invención reivindicada. *Ver, In re Herz*, 537 F.2d 549, 551-52, 190 USPQ 461, 463 (CCPA 1976) (énfasis en el original); *ver también* MPEP § 2111.03. Por lo tanto, el término "que consta esencialmente de" cuando se utiliza en una reclamación o la descripción de esta invención no está destinado a ser interpretado como equivalente a "que comprende".

55 **[0021]** Como se usa en este documento, los términos "incremento", "aumenta", "aumentado", "aumentar", y términos similares, indican una elevación de al menos aproximadamente 25%, 50%, 75%, 100%, 150%, 200%, 300%, 400%, 500% o más.

60 **[0022]** Como se usa en este documento, los términos "reducir", "reduce", "reducido", "reducción" y términos similares significan una disminución de al menos aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 35%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% o más. En realizaciones particulares, la reducción da como resultado ninguna o esencialmente ninguna (es decir, una cantidad insignificante, por ejemplo, menos de aproximadamente 10% o incluso 5%) actividad o cantidad detectable.

65 **[0023]** "Cantidad eficaz" como se usa aquí se refiere a una cantidad de un compuesto, composición y/o formulación de la invención que es suficiente para producir un efecto deseado, que puede ser un efecto terapéutico y/o beneficioso.

La cantidad eficaz variará con la edad, condición general del sujeto, la gravedad de la afección a tratar, el agente particular administrado, la duración del tratamiento, la naturaleza de cualquier tratamiento concurrente, el vehículo farmacéuticamente aceptable utilizado y factores similares dentro del conocimiento y experiencia de los expertos en la técnica. Según sea apropiado, una "cantidad eficaz" en cualquier caso individual puede ser determinada por un experto en la técnica por referencia a los textos y literatura pertinentes y/o usando experimentación de rutina.

[0024] Por el término "tratar", "tratado" o "tratamiento de" (y sus variaciones gramaticales) se quiere decir que la gravedad de la afección del sujeto se reduce, al menos parcialmente mejorado y/o que algún alivio, mitigación o disminución se logra en al menos un síntoma clínico y/o hay un retraso en la progresión de la enfermedad o trastorno. Con respecto a la obesidad, el término se refiere a, por ejemplo, una disminución en el índice de masa corporal, una disminución en el peso corporal, y/o una disminución de la grasa corporal. En algunas realizaciones, el tratamiento proporciona una reducción en el cuerpo pesan en al menos aproximadamente 5%, por ejemplo, aproximadamente 10%, 15%, o 20%.

[0025] Una cantidad "terapéuticamente eficaz" como se usa en este documento es una cantidad que es suficiente para tratar (como se define en este documento) al sujeto. Los expertos en la técnica apreciarán que los efectos terapéuticos no necesitan ser completos o curativos, siempre que se proporcione algún beneficio al sujeto.

[0026] Los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" (y variaciones gramaticales de los mismos) se refieren a la prevención y/o el retraso del inicio de una enfermedad, trastorno y/o síntoma(s) clínico(s) en un sujeto y/o una reducción en la gravedad del inicio de la enfermedad, trastorno y/o síntomas clínicos relativo(s) a lo que ocurriría en ausencia de los métodos de la invención. La prevención puede ser completa, por ejemplo, la ausencia total de la enfermedad, trastorno y/o síntoma(s) clínico(s). La prevención también puede ser parcial, de modo que la aparición de la enfermedad, trastorno y/o síntoma(s) clínico(s) en el sujeto y/o la gravedad del inicio sea menor que lo que ocurriría en ausencia de la presente invención. Con respecto a la obesidad, el término se refiere, por ejemplo, a prevenir que ocurra la obesidad si el tratamiento se administra antes de la aparición de la condición de obesidad. En algunas realizaciones, la prevención se refiere a una disminución en la cantidad de peso corporal ganado en comparación con la cantidad de peso corporal ganado en ausencia de la administración de los compuestos de la invención.

[0027] Una cantidad de "prevención eficaz" tal como se utiliza en el presente documento es una cantidad que es suficiente para prevenir y/o retrasar la aparición de una enfermedad, trastorno y/o síntomas clínicos en un sujeto y/o para reducir y/o retrasar la severidad de la aparición de una enfermedad, trastorno y/o síntomas clínicos en un sujeto en relación con lo que ocurriría en ausencia de los métodos de la invención. Los expertos en la técnica apreciarán que el nivel de prevención no necesita ser completo, siempre que se proporcione al sujeto algún beneficio.

[0028] Un "sujeto" de la invención incluye cualquier animal que tiene o es susceptible a la obesidad o está en la necesidad de reducir el peso corporal, ganancia de peso corporal y/o la ingesta de alimentos. Tal sujeto es generalmente un sujeto mamífero (por ejemplo, un animal de laboratorio como una rata, ratón, conejillo de indias, conejo, primate, *etc.*), un animal de granja o comercial (por ejemplo, una vaca, caballo, cabra, burro, oveja, *etc.*) o un animal doméstico (por ejemplo, gato, perro, hurón, *etc.*). En realizaciones particulares, el sujeto es un sujeto primate, un sujeto primate no humano (por ejemplo, un chimpancé, babuino, mono, gorila, *etc.*) o un ser humano. Los sujetos incluyen hombres y/o mujeres de cualquier edad, incluidos recién nacidos, jóvenes, adolescentes, adultos y sujetos geriátricos.

[0029] Un "sujeto en necesidad" de los métodos de la invención puede ser un sujeto conocido por tener, sospechoso de tener o que tiene un mayor riesgo de desarrollar sobrepeso o obesidad.

[0030] Tal como se utiliza aquí, el término "índice de masa corporal" o medios de "IMC" significa la relación del peso en kg dividido por la altura en metros al cuadrado.

[0031] Tal como se utiliza aquí, el término "exceso de peso" se refiere a un IMC entre 25 y 30 en los seres humanos adultos. Para las personas menores de 20 años, el "sobrepeso" se define como un IMC entre el percentil 85 y el 95 en comparación con personas de la misma edad.

[0032] Tal como se utiliza aquí, el término "obesidad" se refiere a un IMC entre 30 y 40 en los seres humanos adultos. Para las personas menores de 20 años, la "obesidad" se define como un IMC por encima del percentil 95 en comparación con personas de la misma edad. Como se usa en este documento, el término puede incluir tanto obesidad como obesidad mórbida.

[0033] Tal como se utiliza aquí, el término "obesidad mórbida" se refiere a un mayor índice de masa corporal de 40 en los seres humanos adultos.

[0034] Tal como se utiliza aquí, el término "peso corporal" se refiere al peso del cuerpo de un sujeto.

[0035] Tal como se utiliza aquí, el término "aumento de peso corporal" se refiere al aumento en el peso del cuerpo de

un sujeto con el tiempo.

[0036] Tal como se utiliza aquí, el término "ingesta de alimentos" se refiere a la ingesta de calorías en cualquier forma, incluyendo, sin limitación, comida, bebida, intravenosa o enteral.

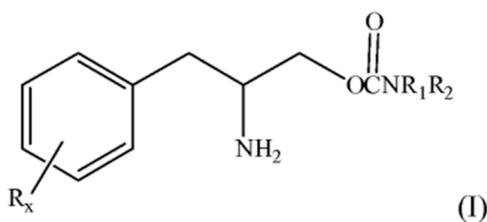
[0037] El término "sales o ésteres farmacéuticamente aceptables" significa sales no tóxicas o ésteres de los compuestos empleados en esta invención que se preparan generalmente haciendo reaccionar el ácido libre con una base orgánica o inorgánica adecuada o la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Ejemplos de tales sales incluyen, pero no se limitan a, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, edetato de calcio, camilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinafato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilsulnitro, nitrato, oleato, oxalato, pamoato, palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietoduro y valerato.

[0038] Tal como se utiliza aquí, el término "administración concomitante" o "administración combinada" de un compuesto, agente terapéutico o droga conocida con un compuesto de la presente invención significa la administración de una medicación o fármaco conocido y, además, el uno o más compuestos de la invención en un momento en donde tanto el fármaco conocido como el compuesto tendrán un efecto terapéutico. En algunos casos, este efecto terapéutico será sinérgico. Tal administración concomitante puede implicar la administración concurrente (es decir, al mismo tiempo), previa o posterior del fármaco conocido con respecto a la administración de un compuesto de la presente invención. Una persona experta en la técnica no tendría dificultad para determinar el momento, la secuencia y las dosis apropiadas de administración para fármacos y compuestos particulares de la presente invención.

[0039] Además, en algunas realizaciones, se utilizarán los compuestos de esta invención, ya sea solo o en combinación entre sí o en combinación con uno o más de otros medicamentos terapéuticos como se describe anteriormente, o sus sales o ésteres, para la fabricación de un medicamento con el fin de proporcionar tratamiento para la obesidad a un paciente o sujeto que lo necesite.

[0040] La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que los carbamatos de fenilalquilamino de fórmula I tienen propiedades farmacológicas novedosas y únicas. Sin estar limitado por el mecanismo, se cree que los compuestos de Fórmula I funcionan en parte aumentando los niveles de dopamina. El neurotransmisor dopamina media el valor de recompensa de los alimentos y se ha encontrado que los individuos obesos tienen una menor disponibilidad del receptor de dopamina D2. La dopamina modula los circuitos de motivación y recompensa y, por lo tanto, la deficiencia de dopamina en individuos obesos puede perpetuar la alimentación patológica como un medio para compensar la activación disminuida de estos circuitos. Por tanto, las estrategias dirigidas a mejorar la función de la dopamina pueden resultar beneficiosas en el tratamiento de la obesidad. Las anfetaminas y los fármacos similares a las anfetaminas suprimen el apetito debido a la estimulación de la señalización de la dopamina y se han utilizado durante décadas como supresores del apetito para tratar la obesidad; sin embargo, sus efectos supresores del apetito están relacionados con un alto riesgo de adicción. En estudios no clínicos en ratones, ratas y perros, la administración del compuesto de Fórmula Ib se asocia con disminuciones en el peso corporal y/o aumento de peso corporal, así como con reducciones en el consumo de alimentos. Los presentes compuestos, sin embargo, no muestran un claro potencial de abuso; el compuesto de Fórmula Ib no reforzó en el modelo clásico de autoadministración en ratas y no mostró propiedades gratificantes significativas en el modelo de preferencia de lugar. En un estudio clínico de 6 semanas en pacientes con trastorno depresivo mayor que examinó los efectos antidepresivos del compuesto de fórmula Ib, el compuesto se asoció con una disminución de peso relacionada con la dosis en comparación con los pacientes tratados con placebo. También hubo un aumento en la notificación de anorexia en los grupos tratados con compuesto. Por estas razones, los compuestos de Fórmula I son especialmente adecuados para la reducción del peso corporal y el tratamiento de la obesidad.

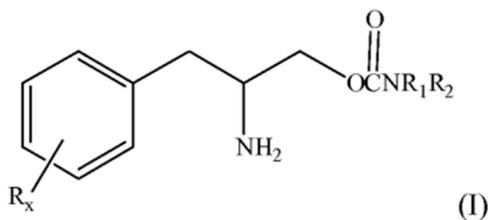
[0041] Un aspecto de la presente invención está dirigido a un método para tratar la obesidad en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo; en donde R es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidroxilo, trifluorometilo y tioalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono; x es un número entero de 0 a 3, con la condición de que R pueda

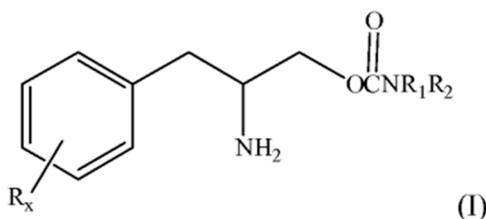
ser igual o diferente cuando x sea 2 o 3; R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o R_1 y R_2 pueden unirse para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros que no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos alquilo o arilo, en donde el heterociclo puede comprender de 1 a 2 átomos de nitrógeno y de 0 a 1 átomo de oxígeno, en donde los átomos de nitrógeno no están conectados directamente entre sí ni con el átomo de oxígeno; en donde el sujeto reduce el peso corporal, tratando así la obesidad.

[0042] En otro aspecto, la presente invención está dirigida a un método para reducir el peso corporal o la ganancia de peso corporal en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I:



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde R es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidroxilo, trifluorometilo y tioalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono; x es un número entero de 0 a 3, con la condición de que R pueda ser igual o diferente cuando x sea 2 o 3; R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o R_1 y R_2 pueden unirse para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros que no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos alquilo o arilo, en donde el heterociclo puede comprender de 1 a 2 átomos de nitrógeno y de 0 a 1 átomo de oxígeno, en donde los átomos de nitrógeno no están conectados directamente entre sí ni con el átomo de oxígeno; en donde el sujeto reduce el peso corporal.

[0043] En otro aspecto, la presente invención está dirigida a un método para reducir la ingesta de alimentos en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo; en donde R es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidroxilo, trifluorometilo y tioalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono; x es un número entero de 0 a 3, con la condición de que R pueda ser igual o diferente cuando x sea 2 o 3; R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o R_1 y R_2 pueden unirse para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros que no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos alquilo o arilo, en donde el heterociclo puede comprender de 1 a 2 átomos de nitrógeno y de 0 a 1 átomo de oxígeno, en donde los átomos de nitrógeno no están conectados directamente entre sí ni con el átomo de oxígeno; en donde el sujeto reduce la ingesta de alimentos.

[0044] En algunas realizaciones, el sujeto es obeso o con obesidad mórbida y está en la necesidad de reducir el peso o la reducción/prevenición de aumento de peso adicional. En algunas realizaciones, el sujeto tiene sobrepeso y necesita reducir el peso corporal al rango normal y/o reducir/prevenir un aumento adicional del peso corporal o volverse obeso. En algunas realizaciones, el sujeto tiene un peso normal y desea reducir/prevenir un aumento de peso corporal.

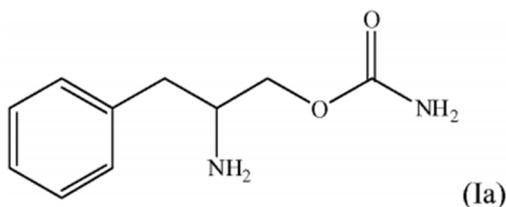
[0045] En algunas realizaciones de los métodos anteriores, R es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidroxilo y trifluorometilo. En algunas realizaciones de los métodos anteriores, R es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, halógeno y alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono.

[0046] En algunas realizaciones de los métodos anteriores, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilalquilo y cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono. En

algunas realizaciones de los métodos anteriores, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de 1 a 8 átomos de carbono. En algunas realizaciones de los métodos anteriores, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

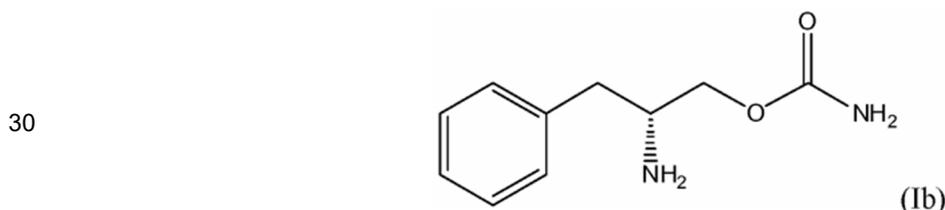
5 **[0047]** Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención pueden ser seleccionados por un experto en la técnica para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que pueden sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica, así como los métodos proporcionados en este documento.

10 **[0048]** En una realización, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de fórmula la:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.

25 **[0049]** En una realización, el compuesto de Fórmula I es el enantiómero (D) en donde R_1 y R_2 son hidrógeno y x es 0 (compuesto Ib).



35 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. Este compuesto es el enantiómero (R), si se nombra por su estructura y, por lo tanto, es (R)-(beta-amino-bencenopropilo) carbamato. Este compuesto es el enantiómero dextrorrotario y, por tanto, también puede denominarse O-carbamoilo-(D)-fenilalaninol. Estos nombres pueden usarse indistintamente en esta especificación.

40 **[0050]** La presente invención incluye el uso de enantiómeros aislados del compuesto de Fórmula I (p. ej., los compuestos de fórmula Ia o Ib). En una realización, se usa una composición farmacéutica que comprende el enantiómero S aislado de Fórmula I para proporcionar tratamiento a un sujeto. En otra realización, se usa una composición farmacéutica que comprende el enantiómero R aislado de Fórmula I para proporcionar tratamiento a un sujeto.

45 **[0051]** La presente invención también incluye el uso de mezclas de enantiómeros de fórmula I. En un aspecto de la presente invención, predominará un enantiómero. Un enantiómero que predomina en la mezcla es uno que está presente en la mezcla en una cantidad mayor que cualquiera de los otros enantiómeros presentes en la mezcla, por ejemplo, en una cantidad mayor del 50%. En un aspecto, un enantiómero predominará hasta el 90% o hasta el 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% o 98% o más. En una realización, el enantiómero que predomina en una composición que comprende un compuesto de Fórmula I es el enantiómero S de fórmula I.

50 **[0052]** La presente invención proporciona métodos de uso de enantiómeros y mezclas enantioméricas de los compuestos representados por la Fórmula I. Un enantiómero de carbamato de Fórmula I contiene un carbono quiral asimétrico en la posición bencílica, que es el segundo carbono alifático adyacente al anillo de fenilo.

55 **[0053]** Un enantiómero que está aislado es uno que está sustancialmente libre del enantiómero correspondiente. Por tanto, un enantiómero aislado se refiere a un compuesto que se separa mediante técnicas de separación o se prepara libre del enantiómero correspondiente.

60 **[0054]** El término "sustancialmente libre", como se usa aquí, significa que el compuesto se compone de una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En realizaciones preferidas, el compuesto incluye al menos aproximadamente 90% en peso de un enantiómero. En otras realizaciones de la invención, el compuesto incluye al menos aproximadamente un 99% en peso de un enantiómero.

65 **[0055]** Los compuestos de Fórmula I se pueden sintetizar por métodos conocidos por el experto en la materia. Las

sales y ésteres de los compuestos de Fórmula I se pueden producir tratando el compuesto con un ácido mineral u orgánico (HX) adecuado en un disolvente adecuado o por otros medios bien conocidos por los expertos en la técnica.

5 **[0056]** Los detalles de los esquemas de reacción para sintetizar compuestos de Fórmula I así como ejemplos representativos sobre la preparación de compuestos específicos se han descrito en la patente de EE.UU. N° 5.705.640, patente de EE.UU. N° 5.756.817, patente de EE.UU. N° 5.955.499, patente de EE.UU. N° 6.140.532.

10 **[0057]** A partir de la Fórmula I es evidente que algunos de los compuestos de la invención tienen al menos uno y posiblemente más átomos de carbono asimétricos. Se pretende que la presente invención incluya dentro de su alcance las formas isoméricas estereoquímicamente puras de los compuestos así como sus racematos. Pueden obtenerse formas isoméricas estereoquímicamente puras mediante la aplicación de principios conocidos en la técnica. Los diastereoisómeros pueden separarse mediante métodos de separación física tales como cristalización fraccionada y técnicas cromatográficas, y los enantiómeros pueden separarse entre sí mediante la cristalización selectiva de las sales diastereoisómeras con ácidos o bases ópticamente activos o mediante cromatografía quiral. Los estereoisómeros puros también pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida estereoquímicamente puros apropiados, o usando reacciones estereoselectivas.

15 **[0058]** Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene & P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

25 **[0059]** El compuesto puede administrarse a un sujeto por cualquier vía de administración convencional, incluyendo, pero no limitado a, oral, bucal, tópica, sistémica (p. ej., transdérmica, intranasal, o por supositorio), o parenteral (por ejemplo, inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa). La administración de los compuestos directamente al sistema nervioso puede incluir, por ejemplo, la administración por vías de administración intracerebral, intraventricular, intracerebralventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal o peri-espinal mediante administración a través de agujas o catéteres intracraneales o intravertebrales con o sin dispositivos de bomba. Dependiendo de la vía de administración, los compuestos de Fórmula I se pueden constituir en cualquier forma. Por ejemplo, las formas adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas, como píldoras, cápsulas de gel, tabletas, píldoras, cápsulas, gránulos y polvos (cada uno incluye formulaciones de liberación inmediata, liberación programada y liberación sostenida). Las formas adecuadas para la administración oral también incluyen formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Además, las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

30 **[0060]** En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden uno o más compuestos de Fórmula I o una sal o éster del mismo sin ningún tipo de vehículos o excipientes farmacéuticos. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden uno o más compuestos de fórmula I o una sal o éster del mismo mezclados íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de composición farmacéutica. Los vehículos son excipientes farmacéuticos inertes que incluyen, entre otros, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, tintes y revestimientos. Al preparar composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los vehículos farmacéuticos habituales. Por ejemplo, para las preparaciones orales líquidas, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares.

35 **[0061]** Las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, aerosoles o cualquier otra composición apropiada; y comprenden al menos un compuesto de esta invención, opcionalmente en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica, y ellos, y los métodos para formular las composiciones, pueden encontrarse en referencias estándar tales como Alfonso AR: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton Pa., 1985. Los vehículos líquidos adecuados, especialmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina acuosa, solución acuosa de dextrosa y glicoles.

40 **[0062]** Los compuestos de carbamato se pueden proporcionar en forma de suspensiones acuosas. Las suspensiones acuosas de la invención pueden contener un compuesto de carbamato mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes pueden incluir, por ejemplo, un agente de suspensión, como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes como un fosfáido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (p. ej., estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (p. ej., heptadecaetileno oxacetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado a partir de un ácido graso

y un hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitol), o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán).

5 **[0063]** La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como etilo o n-propilo p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, aspartamo o sacarina. Las formulaciones se pueden ajustar según la osmolaridad.

10 **[0064]** Las suspensiones de aceite para su uso en los presentes métodos se pueden formular mediante la suspensión de un compuesto de carbamato en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Las suspensiones de aceite pueden contener un agente espesante, como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral agradable, como glicerol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante como el ácido ascórbico. Como ejemplo de un vehículo oleoso inyectable, véase Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281: 93 (1997). Las formulaciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral, como se describió anteriormente, o una mezcla de estos.

15 **[0065]** Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto, naturalmente fosfátidos de origen, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, como el monooleato de polioxietilensorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y aromatizantes, como en la formulación de jarabes y elixires. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante o un colorante.

20 **[0066]** El compuesto de elección, solo o en combinación con otros componentes adecuados se puede convertir en formulaciones de aerosoles (es decir, pueden ser "nebulizadas") para administrarse por inhalación. Las formulaciones en aerosol se pueden colocar en propelentes aceptables presurizados, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares.

25 **[0067]** Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración parenteral, tales como, por ejemplo, por vía intraarticular (en las articulaciones), intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal y subcutánea, pueden incluir soluciones de inyección estéril isotónica acuosa y no acuosa, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua y la solución de Ringer, un cloruro de sodio isotónico. Además, los aceites fijos estériles se pueden emplear convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, también se pueden utilizar ácidos grasos como el ácido oleico en la preparación de inyectables. Estas soluciones son estériles y generalmente están libres de materias indeseables.

30 **[0068]** Cuando los compuestos son suficientemente solubles pueden disolverse directamente en solución salina normal con o sin el uso de disolventes orgánicos adecuados, tales como propilenglicol o polietilenglicol. Las dispersiones de los compuestos finamente divididos se pueden preparar en almidón acuoso o una solución de carboximetilcelulosa de sodio, o en un aceite adecuado, tal como aceite de cacahuete. Estas formulaciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales bien conocidas. Las formulaciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según se requiera para aproximar las condiciones fisiológicas tales como agentes reguladores y tamponadores del pH, agentes reguladores de la toxicidad, por ejemplo, acetato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, lactato de sodio y similares.

35 **[0069]** La concentración de un compuesto de carbamato en estas formulaciones puede variar ampliamente, y se seleccionará principalmente basada en volúmenes de fluido, viscosidades, peso corporal, y similares, de acuerdo con el modo particular de administración seleccionado y las necesidades del paciente. Para la administración intravenosa, la formulación puede ser una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución de 1,3-butanodiol. Las formulaciones se pueden presentar en envases sellados de dosis unitaria o multidosis, como ampollas y viales. Las soluciones y suspensiones para inyección se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente.

40 **[0070]** Un compuesto de carbamato adecuado para uso en la práctica de esta invención se puede administrar por vía oral. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición puede variar ampliamente dependiendo del tipo de composición, tamaño de la dosis unitaria, tipo de excipientes y otros factores bien conocidos por los expertos en la técnica. En general, la composición final puede comprender, por ejemplo, de 0,000001 por ciento en peso (% en peso) a 100% en peso del compuesto de carbamato, por ejemplo, de 0,00001% en peso a 50% en peso, siendo el

resto el excipiente o excipientes.

- 5 **[0071]** Las formulaciones farmacéuticas para administración oral se pueden formular usando vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica en dosificaciones adecuadas para la administración oral. Dichos vehículos permiten que las formulaciones farmacéuticas se formulen en formas de dosificación unitaria como comprimidos, píldoras, polvo, grageas, cápsulas, líquidos, pastillas, geles, jarabes, pastas, suspensiones, etc. adecuadas para la ingestión del paciente. En otras realizaciones, las formulaciones farmacéuticas para administración oral se pueden formular sin utilizar ningún vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 **[0072]** Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden consistir en (a) soluciones líquidas, como una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica suspendida en diluyentes, como agua, solución salina o PEG 400; (b) cápsulas, sobres o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como líquidos, sólidos, gránulos o gelatina; (c) suspensiones en un líquido apropiado; y (d) emulsiones adecuadas.
- 15 **[0073]** Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse a través de combinación de los compuestos de la presente invención con un excipiente sólido, moliendo opcionalmente una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir compuestos adicionales adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes sólidos adecuados son cargas de carbohidratos o proteínas e incluyen, pero no se limitan a, azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; almidón de maíz, trigo, arroz, papa u otras plantas; celulosa tal como metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa de sodio; y gomas que incluyen arábica y tragacanto; así como proteínas como gelatina y colágeno.
- 20 **[0074]** Si se desea, agentes disgregantes o solubilizantes pueden añadirse, tales como pirrolidona de polivinilo reticulada, agar, ácido algínico, o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Las formas de comprimidos pueden incluir una o más de entre lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, fosfatos de calcio, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa microcristalina, gelatina, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, rellenos, aglutinantes, diluyentes, agentes tamponadores, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes, colorantes, agentes desintegrantes y vehículos farmacéuticamente compatibles. Las formas de pastilla pueden comprender el ingrediente activo en un sabor, por ejemplo, sacarosa, así como pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, como gelatina y glicerina o emulsiones, geles y similares de sacarosa y acacia que contienen, además del ingrediente activo, vehículos conocidos en la técnica.
- 25 **[0075]** Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas formulaciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a las temperaturas rectales y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.
- 30 **[0076]** Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía intranasal, intraocular, intravaginal, y intrarrectal incluyendo supositorios, insuflación, polvos y formulaciones de aerosol (para ejemplos de inhaladores de esteroides, véase Rohatagi, J. Clin Pharmacol 35:1187 (1995); Tjwa, Ann. Allergy Asthma Immunol. 75: 107 (1995)).
- 35 **[0077]** Los compuestos de la presente invención se pueden suministrar por vía transdérmica, por una vía tópica, formular como palos aplicadores, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, pomadas, pastas, jaleas, pinturas, polvos y aerosoles.
- 40 **[0078]** Los materiales encapsulantes también se pueden emplear con los compuestos de la presente invención y el término "composición" puede incluir el ingrediente activo en combinación con un material encapsulante en forma de formulación, con o sin otros vehículos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención también se pueden administrar como microesferas para una liberación lenta en el cuerpo. En una realización, las microesferas se pueden administrar mediante inyección intradérmica de microesferas que contienen fármaco (por ejemplo, mifepristona), que se liberan lentamente por vía subcutánea (véase Rao, J. Biomater. Sci. Polym. Ed. 7: 623 (1995); como formulaciones de gel biodegradables e inyectables (véase, por ejemplo, Gao, Pharm. Res. 12: 857 (1995)); o, como microesferas para administración oral (véase, por ejemplo, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49: 669 (1997)). Rutas tanto transdérmica como intradérmica ofrecen suministro constante durante semanas o meses. Cachets también se pueden usar en la administración de los compuestos de la presente invención.
- 45 **[0079]** En otra realización, los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante el uso de liposomas que se fusionan con la membrana celular o están endocitosados, es decir, mediante el empleo de ligandos unidos al liposoma que se unen a los receptores de proteínas de la membrana de la superficie de la célula, lo que da lugar a endocitosis. El fármaco activo también se puede administrar en forma de sistemas de liberación de liposomas, como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- 50 **[0080]** Mediante el uso de liposomas, particularmente donde la superficie del liposoma lleva ligandos específicos para células diana, o están de otro modo preferentemente dirigidos a un órgano específico, se puede enfocar el suministro
- 55
- 60
- 65

del compuesto de carbamato en diana células *in vivo* (véase, por ejemplo, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13: 293 (1996); Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6: 698 (1995); Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46: 1576 (1989)).

5 [0081] El fármaco activo también se puede administrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan moléculas del compuesto. El fármaco activo también puede acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propilo-metacrilamida-fenol, polihidroxi-etilo-aspartamida-fenol o polietilenoóxido-pollisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, el fármaco activo puede acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

15 [0082] En ciertas realizaciones, las composiciones están en formas de dosificación unitarias tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones parenterales estériles o suspensiones, aerosoles medidos o pulverizadores líquidos, gotas, ampollas, autoinyectores dispositivos o supositorios, para administración oral administración parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación.

20 [0083] Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular.

25 [0084] Las composiciones farmacéuticas de este documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita, supositorio y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para liberar una dosis eficaz como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la presente pueden contener, por unidad de dosificación, de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo, por ejemplo, de aproximadamente 25 a aproximadamente 600 mg del ingrediente activo, por ejemplo, de aproximadamente 75 a aproximadamente 400 mg del ingrediente activo, por ejemplo, aproximadamente 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575 o 600 mg o más o cualquier intervalo de los mismos.

30 [0085] En algunas realizaciones de la presente invención, compuestos de carbamato adecuados para su uso en la práctica de esta invención se administrarán de forma individual o de forma concomitante con al menos uno o más otros compuestos o agentes terapéuticos, por ejemplo, con otros agentes que tratan la obesidad y/o ayudan a reducir el peso corporal o la ingesta de alimentos. Ejemplos de agentes terapéuticos para tratar la obesidad y reducir el peso corporal o la ingesta de alimentos incluyen, sin limitación, leptina, agonistas de leptina, fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, antagonistas del neuropéptido Y1 o Y5, antagonistas del receptor cannabinoide CB1 o agonistas inversos (*p. ej.*, rimonabant (ACOMPLIA), otenabant, ibinabant, surinabant), agonistas del receptor de melanocortina, en particular, agonistas del receptor de melanocortina-4, antagonistas de grelina, antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH), inhibidores de CD38, inhibidores de RP105, MD-1 inhibidores, agonistas de PYY (3-36) o PYY (3-36), amilina o agonistas de amilina, un CCK o agonistas de CCK, exendina o agonistas de exendina, un CNTF o agonistas de CNTF, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores del transporte de serotonina, agonistas de 5HT2c, agonistas de GLP-1 o GLP-1, inhibidores de DPP-IV, antagonistas de opioides, antagonistas de orexina, antagonistas del receptor de glutamato metabotrópico subtipo 5, antagonista de histamina 3/agonistas inversos y topiramato.

45 [0086] En algunas realizaciones, de la presente invención, compuestos de carbamato adecuados para su uso en la práctica de esta invención se administrarán junto con modificaciones de comportamiento, tales como la dieta controlada y/o ejercicio.

50 [0087] El método incluye la etapa de administrar a un paciente en necesidad de tratamiento o prevención de una efectiva cantidad de uno de los compuestos de carbamato se describe en el presente documento en combinación con una cantidad eficaz de uno o más otros compuestos o agentes terapéuticos que tienen la capacidad de proporcionar efectos combinados ventajosos tales como la capacidad de aumentar los efectos de los compuestos de la invención.

55 [0088] Sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se refieren a sales y ésteres que son farmacéuticamente aceptables y tienen las propiedades farmacológicas deseadas. Tales sales incluyen sales que pueden formarse donde los protones ácidos presentes en los compuestos son capaces de reaccionar con bases orgánicas o inorgánicas. Las sales inorgánicas adecuadas incluyen las formadas con los metales alcalinos, por ejemplo, sodio y potasio, magnesio, calcio y aluminio. Las sales orgánicas adecuadas incluyen aquellas formadas con bases orgánicas tales como las bases amínicas, por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N metilglucamina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables también pueden incluir sales de adición de ácido formadas a partir de la reacción de restos de amina en el compuesto original con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácidos clorhídrico y bromhídrico) y ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico y ácidos alcanosulfónicos y arenosulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico). Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen ésteres formados a partir de grupos carboxi, sulfoniloxi y fosfonoxi presentes en los compuestos. Cuando hay dos grupos ácidos presentes, una sal o éster farmacéuticamente aceptable puede ser una sal o éster de

monoácido o una di-sal o éster; y de manera similar, cuando hay más de dos grupos ácidos presentes, algunos o todos estos grupos pueden salificarse o esterificarse.

5 **[0089]** Los compuestos nombrados en esta invención pueden estar presentes en forma no salificada o no esterificada, o en forma salificada y/o esterificada, y el nombramiento de dichos compuestos pretende incluir tanto el compuesto original (no salificado y no esterificado) y sus sales farmacéuticamente aceptables y ésteres. La presente invención incluye formas de sal y éster farmacéuticamente aceptables de Fórmula I. Puede existir más de una forma cristalina de un enantiómero de Fórmula I y, como tales, también se incluyen en la presente invención.

10 **[0090]** Una composición farmacéutica de la invención puede contener opcionalmente, además de un compuesto de carbamato, al menos otro agente terapéutico útil en el tratamiento de la obesidad y/o reducción en el peso corporal y/o la ingesta de alimentos. Por ejemplo, los compuestos de carbamato de Fórmula I pueden combinarse físicamente con otros compuestos en combinaciones de dosis fija para simplificar su administración.

15 **[0091]** Los métodos de formulación de composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones tales como *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. Segunda edición. Revisado y ampliado. Volúmenes 1-3, editado por Lieberman *et al.*; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*. Volúmenes 1-2, editado por Avis *et al.*; y *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*. Volúmenes 1-2, editado por Lieberman *et al.*; publicado por Marcel Dekker, Inc.

20 **[0092]** Las composiciones farmacéuticas se formulan generalmente como estériles, sustancialmente isotónicas y en total cumplimiento con todos los reglamentos de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos.

25 **[0093]** La presente invención proporciona métodos para proporcionar tratamiento o prevención de la obesidad y/o reducción en el peso corporal y/o la ingesta de alimentos en un sujeto usando compuestos de carbamato. La cantidad de compuesto de carbamato necesaria para proporcionar tratamiento o prevención de la obesidad se define como una dosis terapéutica o farmacéuticamente eficaz. El programa de dosificación y las cantidades eficaces para este uso, es decir, la dosificación o el régimen de dosificación dependerán de una variedad de factores que incluyen la etapa de la enfermedad, el estado físico del paciente, la edad y similares. Al calcular el régimen de dosificación para un paciente, también se tiene en cuenta el modo de administración.

35 **[0094]** Una persona experta en la técnica será capaz sin experimentación indebida, teniendo en cuenta esa habilidad y esta revelación, para determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de carbamato sustituido particular para la práctica de esta invención (véase, por ejemplo, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (Vols. 1-3, 1992); Lloyd, 1999, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*; y Pickar, 1999, *Dosage Calculations*). Una dosis terapéuticamente eficaz es también aquella en donde cualquier efecto secundario tóxico o perjudicial del agente activo se ve superado en términos clínicos por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Cabe señalar además que para cada sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos deben evaluarse y ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de los compuestos.

40 **[0095]** Para propósitos de tratamiento, las composiciones o compuestos descritos en este documento pueden administrarse al sujeto en una única administración del bolo, a través de la administración continua durante un período de tiempo prolongado, o en un protocolo de administración repetida (p. ej., por una hora, por día o protocolo de administración repetida semanalmente). Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar, por ejemplo, una o más veces al día, 3 veces a la semana o semanalmente. En una realización de la presente invención, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se administran por vía oral una o dos veces al día.

50 **[0096]** En este contexto, una dosificación terapéuticamente eficaz del (de los) agente(s) biológicamente activo(s) puede incluir dosis repetidas dentro de un régimen de tratamiento prolongado que producirá resultados clínicamente significativos para proporcionar tratamiento para cataplejía. La determinación de dosis efectivas en este contexto se basa típicamente en estudios de modelos animales seguidos de ensayos clínicos en humanos y está guiada por la determinación de dosis efectivas y protocolos de administración que reducen significativamente la ocurrencia o severidad de síntomas o condiciones de exposición específicas en el sujeto. Los modelos adecuados a este respecto incluyen, por ejemplo, murinos, ratas, porcinos, felinos, primates no humanos y otros sujetos modelos animales aceptados conocidos en la técnica. Alternativamente, las dosis efectivas se pueden determinar usando modelos *in vitro* (por ejemplo, ensayos inmunológicos e histopatológicos).

60 **[0097]** El uso de tales modelos, sólo cálculos y ajustes ordinarios son típicamente necesarios para determinar una concentración adecuada y la dosis para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente biológicamente activo (p. ej., cantidades que son eficaces por vía oral por vía intranasal eficaz, transdérmica eficaz, eficaz por vía intravenosa o eficaz por vía intramuscular para provocar una respuesta deseada). Sin embargo, la cantidad eficaz puede variar dependiendo del compuesto particular utilizado, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente

65

en particular que se está tratando, incluida la edad, el peso, la dieta y el momento de administración del paciente, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosis.

[0098] En una realización ejemplar de la presente invención, las formas de dosificación unitarias de los compuestos se preparan para regímenes de administración estándar. De esta manera, la composición se puede subdividir fácilmente en dosis más pequeñas según las indicaciones del médico. Por ejemplo, las dosis unitarias se pueden preparar en polvos, viales o ampollas envasados y preferiblemente en forma de cápsulas o tabletas.

[0099] La administración eficaz de los compuestos de carbamato de la presente invención puede ser, por ejemplo, a una dosis oral o parenteral de aproximadamente 0,01 mg/kg/dosis a aproximadamente 150 mg/kg/dosis. Por ejemplo, la administración puede ser de aproximadamente 0,1 mg/kg/dosis a aproximadamente 25 mg/kg/dosis, por ejemplo, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 18 mg/kg/dosis, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg/kg/dosis. Por tanto, la cantidad terapéuticamente eficaz del ingrediente activo puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 7000 mg/día para un sujeto que tenga, por ejemplo, un peso promedio de 70 kg, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 2000 mg/día, por ejemplo, de aproximadamente 50 a aproximadamente 600 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575 o 600 mg/día o más o cualquier intervalo de los mismos. En una realización, el compuesto de Fórmula I se administra en forma de cápsula a una dosis de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg sin excipientes.

[0100] Los métodos de esta invención también proporcionan kits para su uso en la prestación de tratamiento o prevención de la obesidad y/o reducción del peso corporal y/o la ingesta de alimentos. Después de que una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de carbamato de esta invención, con la posible adición de uno o más compuestos de beneficio terapéutico, se haya formulado en un vehículo adecuado, se puede colocar en un recipiente apropiado y etiquetar para proporcionar tratamiento o prevención de la obesidad y/o reducción del peso corporal y/o ingesta de alimentos. Además, otro producto farmacéutico que comprende al menos otro agente terapéutico también puede colocarse en el recipiente y etiquetarse para el tratamiento de la enfermedad indicada. Dicho etiquetado puede incluir, por ejemplo, instrucciones relativas a la cantidad, frecuencia y método de administración de cada producto farmacéutico.

[0101] Habiendo descrito la presente invención, la misma se explicará con mayor detalle en los siguientes ejemplos, que se incluyen en este documento para fines de ilustración solamente, y que no pretenden ser limitantes a la invención.

EJEMPLO 1

Efecto de R228060 en peso corporal y consumo de alimentos en ratas

[0102] Un estudio de toxicidad oral de dosis repetidas a 6 meses con recuperación de 3 meses se llevó a cabo en ratas para R228060 (fórmula Ib). El peso corporal y el consumo de alimentos se controlaron durante todo el estudio.

Peso Corporal

[0103] El peso corporal y el aumento de peso de los machos dosificados con R228060 en 35 mg de sal de HCl/kg de peso corporal/día fue ligeramente menor en comparación con las ratas de control, alcanzando significación estadística de semana 8 a semana 12 (aumento de peso corporal: $p < 0,05$) y de la semana 10 a 12 (peso corporal: $p < 0,05$). El aumento de peso corporal se redujo en un 6% en la semana 13 y en un 5% en la semana 26. La dosificación oral de R228060 a 35 mg de sal de HCl/kg de peso corporal/día durante 6 meses consecutivos no afectó negativamente al peso corporal ni al aumento de peso corporal en ratas hembras.

[0104] En machos dosificados a 300 mg de sal de HCl/kg de peso corporal/día, se observó una disminución pronunciada en el peso corporal y el aumento de peso corporal de la primera semana de dosificación ($p < 0,001$). El aumento de peso corporal se redujo en un 27% en la semana 13 y en un 24% en la semana 26. En las mujeres con el mismo nivel de dosis, el aumento de peso corporal mostró una disminución moderada a pronunciada ($p < 0,05 - 0,001$), especialmente hacia el final del período de dosificación. El aumento de peso corporal disminuyó un 15% en comparación con el grupo de control en la semana 13, mientras que se observó una disminución del 23% en la semana 26. Esto resultó en una disminución moderada del peso corporal ($p < 0,05 - 0,001$).

[0105] Los machos dosificados con R228060 en 600/450 mg de sal de HCl de peso corporal/kg/día mostró una disminución pronunciada en peso corporal y la ganancia de peso corporal desde la semana 1 en adelante ($p < 0,001$). La ganancia de peso corporal se redujo en un 33% en la semana 13 y en un 32% en la semana 26. En las hembras, se registró una disminución moderada a pronunciada en la ganancia de peso corporal ($p < 0,05 - 0,001$) desde la primera semana de administración. El aumento de peso corporal se redujo en un 18% en la semana 13 y en un 21% en la semana 26. Esto resultó en una disminución moderada del peso corporal ($p < 0,05 - 0,001$). Como lo demuestra el aumento de peso corporal a partir de la primera semana de recuperación, las ratas macho mostraron una recuperación parcial de su peso corporal normal (control) después de la interrupción del tratamiento. Al final del período

de recuperación de tres meses, el peso corporal era todavía moderadamente más bajo en comparación con el de los animales de control. Se observaron hallazgos similares para las hembras que también resultaron en una recuperación parcial de su peso corporal normal. En comparación con los animales de control, la diferencia de peso corporal restante al final del período de recuperación fue solo ligeramente inferior para las hembras tratadas con 600/450 mg de sal de HCl/kg.

[0106] En conclusión, los pesos corporales y las ganancias de peso corporal mostraron una disminución relacionada con la dosis a partir de 35 mg de sal de HCl/kg de peso corporal/día para los machos y 300 mg de sal de HCl/kg de peso corporal/día para las hembras. Al final del período de tratamiento, esto dio como resultado una disminución en el aumento de peso corporal de hasta un 32% y un 21% para machos y hembras, respectivamente. Después del período de recuperación de 3 meses, las pérdidas de peso corporal se recuperaron de forma parcial (varones) a casi completamente (mujeres).

Consumo de alimentos

[0107] Especialmente durante las primeras semanas de dosificación, para ambos sexos una disminución relacionada con la dosis en el consumo de alimentos se observó a partir de 35 mg de sal de HCl/kg de peso corporal/día para los machos y 300 mg de sal de HCl/cuerpo kg peso/día para las hembras. Esto dio como resultado disminuciones estadísticamente significativas al nivel de 300 y 600/450 mg de sal de HCl/kg de peso corporal. Dependiendo del nivel de dosis, con el tiempo se recuperaron los niveles normales de consumo de alimentos. Para los machos con un nivel de 600/450 mg de sal de HCl/kg de peso corporal, la ingesta de alimentos se recuperó a la normalidad aproximadamente 12 semanas después del inicio del tratamiento. Para las hembras, esto ocurrió antes, la ingesta de alimentos se recuperó a la normalidad después de aproximadamente 4 semanas de tratamiento. En general, después de recuperar los niveles normales de consumo de alimentos, ya no se observaron cambios relevantes en la ingesta de alimentos. Los aumentos estadísticamente significativos observados en el consumo de alimentos a los niveles de 35, 300 y 600/450 mg de sal de HCl/kg de peso corporal en las hembras se consideraron toxicológicamente irrelevantes.

[0108] En conclusión, disminuciones relacionadas con la dosis en el consumo de alimentos se observaron en ambos sexos especialmente en la primera semana de dosificación a partir de 35 mg de sal de HCl/kg de peso corporal/día para los machos y 300 mg de sal de HCl/kg de peso corporal/día para las hembras. A los niveles de 300 y 600/450 mg de sal de HCl/kg de peso corporal, estas disminuciones fueron estadísticamente significativas. Según el nivel de dosis y el sexo, con el tiempo se recuperaron los niveles normales de consumo de alimentos. El consumo de alimentos en los machos se recuperó más tarde a niveles normales en comparación con las hembras (respectivamente aproximadamente 12 o 4 semanas después del inicio del tratamiento).

EJEMPLO 2

Efecto de R228060 en el peso corporal y consumo de alimentos en perros

[0109] Un estudio de toxicidad oral de dosis repetida a 52 semanas con la recuperación de 13 semanas se llevó a cabo en perros beagle para R228060 (fórmula Ib). El peso corporal y el consumo de alimentos se controlaron durante todo el estudio (ver Tabla 1).

Peso Corporal

[0110] Pérdidas de peso corporal se observaron en todos los machos tratados en 25 o 50 mg/kg de peso corporal/día durante los primeros 4 días de tratamiento, con una pérdida media de peso corporal de 0,3 kg y 0,7 kg, respectivamente. La pérdida de peso corporal media alcanzó 0,8 kg el día 21 para el grupo de machos de dosis alta y los pesos solo volvieron a los valores iniciales el día 126, mientras que los machos que recibieron 25 mg/kg de peso corporal/día volvieron a los pesos iniciales el día 35.

[0111] También se observó pérdida de peso corporal en todas las hembras tratadas a 10, 25 o 50 mg/kg pc/día durante los primeros 4 días de tratamiento, con una pérdida media de peso corporal de 0,4 kg, 0,5 kg y 0,7 kg, respectivamente. La pérdida de peso corporal media alcanzó 0,8 kg el día 21 para el grupo de hembras de dosis alta y volvió al peso inicial el día 77, mientras que las hembras que recibieron 10 o 25 mg/kg pc/día volvieron al peso inicial los días 28 y 42, respectivamente.

[0112] En general, se observó una ganancia de peso corporal media relativa más baja en los días 182 y 364 en los grupos tratados, en comparación con el control.

[0113] Las hembras del grupo 4 tuvieron una mayor ganancia de peso corporal durante el período sin tratamiento, mientras que las ganancias fueron solo ligeramente mayores en los machos del grupo 4, en comparación con los controles.

Grupo		Día 4	Día 21	Día 182	Día 364	Día 455
Control	machos	-1%	+4%	+32%	+38%	+52% (+2%)
	hembras	-1%	+1%	+33%	+47%	+65% (+1%)
10 mg/kg pc/día	machos	-1%	0%	+22%	+32%	-
	hembras	-6%	-2%	+26%	+25%	-
25 mg/kg pc/día	machos	-4%	-4%	+71%	+19%	-
	hembras	-7%	-4%	+16%	+26%	-
50 mg/kg pc/día	machos	-9%	-12%	+7%	+9%	+12% (+6%)
	hembras	-9%	-12%	+11%	+9%	+26% (+26%)

15 Los valores indicados entre paréntesis representan la variación durante el período sin tratamiento únicamente.

Consumo de alimentos

20 **[0114]** Un macho que recibe 25 mg/kg de peso corporal/día había reducido el consumo de alimentos (aproximadamente -40%) durante la primera semana de tratamiento, en comparación con el control.

25 **[0115]** Los machos que reciben 50 mg/kg de peso corporal/día tenía un consumo de alimentos reducido (alrededor de -50% de la porción diaria), principalmente durante la primera semana de tratamiento, estando uno más afectado y sigue teniendo un menor consumo de alimentos hasta el día 42, así como en varias ocasiones al final del período de tratamiento.

30 **[0116]** Tres de cada cuatro hembras que recibieron 10 mg/kg de peso corporal/día tuvieron un consumo de alimento ligeramente menor (aproximadamente -25% de la porción diaria) durante la primera semana de tratamiento. Las hembras que recibieron 25 mg/kg pc/día también tuvieron un menor consumo de alimentos (alrededor de -25 a -50% de la porción diaria) durante la primera semana de tratamiento. Esto todavía se observó en muchas ocasiones para dos mujeres durante el período de tratamiento. Se observó un menor consumo de alimento, que fue marcado para 3/6 animales, para todas las hembras que recibieron 50 mg/kg pc/día durante la primera semana de tratamiento. A partir de entonces, el consumo de alimentos generalmente volvió a valores normales con solo cambios esporádicos durante el resto del período de tratamiento. No se observó ningún efecto sobre el consumo de alimentos para ningún animal durante el período sin tratamiento.

EJEMPLO 3

Efecto de R228060 en el peso corporal en seres humanos

40 **[0117]** Un estudio aleatorizado de 6 semanas, doble ciego, de grupos paralelos, estudio activo y controlado con placebo se llevó a cabo para evaluar la eficacia de R228060 en sujetos adultos con trastorno depresivo mayor (TDM). El peso corporal se controló durante todo el estudio.

45 **[0118]** La Tabla 2 resume el cambio en el peso corporal desde el inicio hasta el punto final por grupo de tratamiento. Los sujetos que recibieron R228060 experimentaron una pérdida de peso media de 0,6 kg en el grupo de 200 mg y 0,9 kg en el grupo de 400 mg, mientras que los sujetos que recibieron placebo o paroxetina experimentaron un aumento de peso medio de 0,7 y 0,1 kg, respectivamente.

Tabla 2: Peso corporal - Cambio desde la línea base al punto final

Parámetro: Peso (kg)	Placebo (N=121)	R228060 200 mg (N = 120)	R228060 400 mg (N = 125)	Paroxetina (N = 122)
Línea base				
N	117	116	120	117
Media (DE)	85,4 (22,89)	86,0 (23,90)	84,1 (21,00)	83,1 (21,77)
Mediana (Rango)	82,1 (48; 175)	84,4 (46; 147)	79,6 (44; 162)	79,8 (42; 154)
Punto final				
N	117	116	120	117
Media (DE)	86,1 (22,99)	85,4 (24,03)	83,2 (21,20)	83,2 (22,06)
Mediana (Rango)	83,5 (48; 170)	83,4 (46; 148)	78,9 (44; 165)	79,8 (42; 152)
Cambio de línea de base				
N	117	116	120	117
Media (DE)	0,7 (1,78)	-0,6 (1,90)	-0,9 (2,20)	0,1 (1,92)
Mediana (Rango)	0,6 (-5;8)	-0,5 (-7;5)	-0,9 (-9;5)	0,0 (-6;7)

DE = Desviación Estándar

5 **[0119]** La Tabla 3 muestra la distribución del cambio porcentual en el peso desde el inicio hasta el punto final por grupo de tratamiento. Cuatro sujetos que recibieron R228060 (1 [0,9%] en el grupo de 200 mg, 3 [2,5%] en el grupo de 400 mg) tuvieron una disminución de peso del 7% o más. El porcentaje de sujetos cuyo peso no cambió o disminuyó en menos del 7% fue mayor en los grupos de R228060 que en los grupos de placebo o paroxetina. En consecuencia, el porcentaje de sujetos que tuvieron un aumento de peso de <7% de peso fue mayor en los grupos de placebo y paroxetina que en los grupos de R228060.

Tabla 3: Peso corporal – Distribución de cambio porcentual de línea de base a punto final

10

Parámetro	Placebo	R228060	R228060	Paroxetina
	(N=117)	200 mg (N=116)	400 mg (N=120)	(N=117)
Valor de caracter	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Clasificación de peso	117	116	120	117
Disminución ≥7%	0	1 (0,9)	3 (2,5)	0
Sin cambio/disminución <7%	40 (34,2)	75 (64,7)	90 (75,0)	62 (53,0)
Aumento <7%	74 (63,2)	39 (33,6)	27 (22,5)	54 (46,2)
Aumento >7%	3 (2,6)	1 (0,9)	0	1 (0,9)

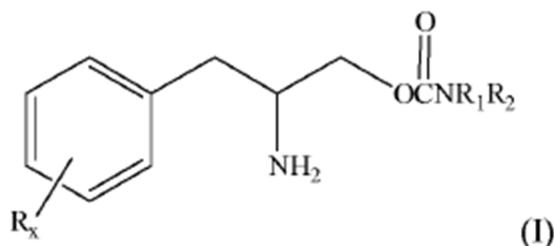
15

20

[0120] Los cambios medios desde el inicio hasta el punto final en el IMC fueron pequeños (-0,2 y -0,3 kg/m² para R228060 200 mg y 400 mg, respectivamente, frente a 0,2 kg/m² y 0 para el placebo y paroxetina, respectivamente).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso en un método para tratar la obesidad en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, que es un compuesto de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable o éster del mismo;

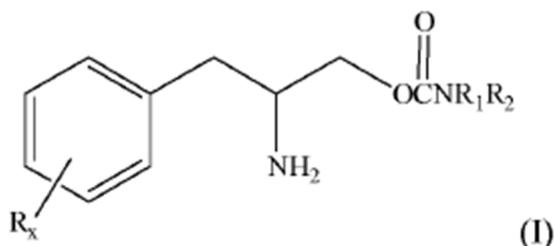
en donde R es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidroxilo, trifluorometilo y tioalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;

x es un número entero de 0 a 3, con la condición de que R pueda ser igual o diferente cuando x sea 2 o 3;

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o

R₁ y R₂ pueden unirse para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros que no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos alquilo o arilo, en donde el heterociclo comprende de 1 a 2 átomos de nitrógeno y de 0 a 1 átomo de oxígeno, en donde los átomos de nitrógeno no están conectados directamente entre sí ni con el átomo de oxígeno.

2. Un compuesto para usar en un método para reducir el peso corporal o el aumento de peso corporal o prevenir el aumento de peso corporal en un sujeto que tiene obesidad, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, que es el compuesto de Fórmula (I):



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde R es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidroxilo, trifluorometilo y tioalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;

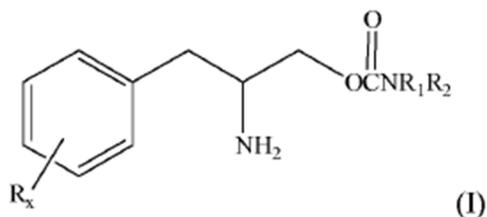
x es un número entero de 0 a 3, con la condición de que R pueda ser igual o diferente cuando x sea 2 o 3;

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o

R₁ y R₂ pueden unirse para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros que no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos alquilo o arilo, en donde el heterociclo comprende de 1 a 2 átomos de nitrógeno y de 0 a 1 átomo de oxígeno, en donde los átomos de nitrógeno no están conectados directamente entre sí ni con el átomo de oxígeno.

3. Un compuesto para uso en un método para reducir la ingesta de alimentos en un sujeto que tiene obesidad, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, que es el compuesto de Fórmula (I):

5



(I)

10 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable. del mismo;

en donde R es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidroxil, trifluorometilo y tioalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;

15 x es un número entero de 0 a 3, con la condición de que R pueda ser igual o diferente cuando x sea 2 o 3; R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o

20 R₁ y R₂ pueden unirse para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros que no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos alquilo o arilo, en donde el heterociclo comprende de 1 a 2 átomos de nitrógeno y de 0 a 1 átomo de oxígeno, en donde los átomos de nitrógeno no están conectados directamente entre sí ni con el átomo de oxígeno.

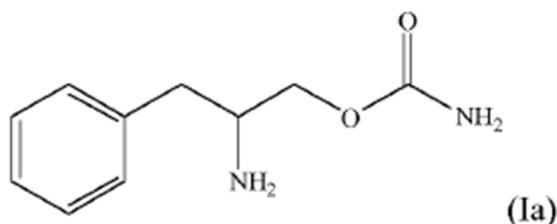
4. Compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde x = 0.

25 5. Compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R₁ y R₂ son hidrógeno y x = 0.

6. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el compuesto de Fórmula I es un enantiómero de Fórmula I sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero de Fórmula I.

30 7. El compuesto para uso según la reivindicación 6, en donde el enantiómero del compuesto de Fórmula I es un enantiómero del compuesto de Fórmula Ia:

35

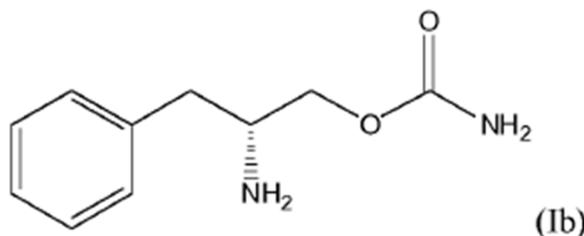


(Ia)

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 8. El compuesto para uso según la reivindicación 6, en donde el enantiómero de fórmula I sustancialmente libre de otros enantiómeros es el compuesto de fórmula Ib o una mezcla enantiomérica en donde predomina el compuesto de fórmula Ib:

50



(Ib)

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 9. El compuesto para su uso según la reivindicación 8, en donde el compuesto de fórmula Ib predomina en una extensión de aproximadamente el 90% o más.

65 10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el compuesto de Fórmula Ib predomina en un 98% o más.

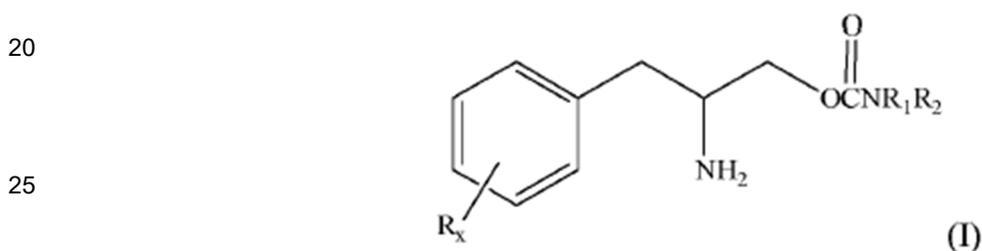
11. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 0,01 mg/kg/dosis a aproximadamente 150 mg/kg/dosis.

5 12. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I es de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 7000 mg/día.

13. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el compuesto de Fórmula I se administra por vía oral.

10 14. El compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el compuesto de Fórmula I se administra en forma de cápsula o tableta, tal como en forma de cápsula a una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg sin excipientes.

15 15. Un método no terapéutico para reducir el peso corporal o prevenir un aumento de peso corporal en un sujeto que tiene peso normal o sobrepeso, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto, que es un compuesto de Fórmula (I):



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

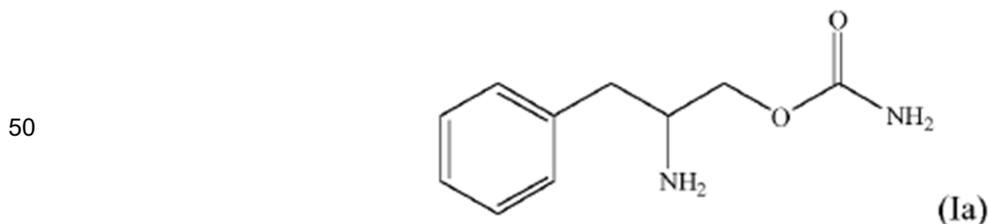
30 en donde R es un miembro seleccionado del grupo que consiste en alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, nitro, hidroxilo, trifluorometilo y tioalcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;

x es un número entero de 0 a 3, con la condición de que R puede ser igual o diferente cuando x es 2 o 3;

35 R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, arilalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; o

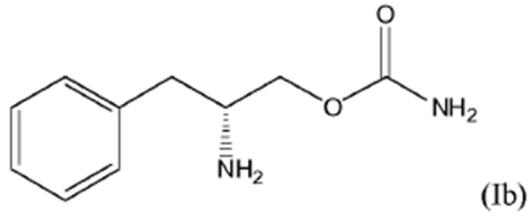
40 R₁ y R₂ pueden unirse para formar un heterociclo de 5 a 7 miembros que no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos alquilo o arilo, en donde el heterociclo comprende de 1 a 2 átomos de nitrógeno y de 0 a 1 átomo de oxígeno, en donde los átomos de nitrógeno no están conectados directamente entre sí ni con el átomo de oxígeno.

45 16. El método según la reivindicación 15, en donde el compuesto de Fórmula I es un enantiómero de Fórmula I sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero de Fórmula I, y el enantiómero del compuesto de Fórmula I es un enantiómero del compuesto de Fórmula Ia:



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, donde el compuesto de Fórmula I es un enantiómero de Fórmula I sustancialmente libre de otros enantiómeros o una mezcla enantiomérica donde predomina un enantiómero de Fórmula I, y el enantiómero de Fórmula I sustancialmente libre de otros enantiómeros es el compuesto de Fórmula Ib o una mezcla enantiomérica en donde predomina el compuesto de Fórmula Ib:



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.