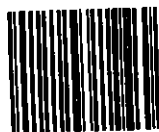


PETITORIO


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENC



01 19802

SUPERINDUSTRIA Y CIENCIA

Radicación: 01019802 - 00218333

Folios: 34 ón

Fecha (RAD): 2001-03-12 16:40:35

Trámite: C-2 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención			
☐ Patente de Modelo de Utilidad			
2 SOLICITANTE (71)		Nombre: MERCK PATENT GmbH sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania Dirección: Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt, Alemania Teléfono: 546 09 70 E-mail: clientes@camyp.com Fax: 249 40 70 Domicilio: Darmstadt, Alemania	
		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número:	
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)		Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 E-mail: cavelier@cavelier.com Fax: 217 92 11 Domicilio: Bogotá, Colombia	
		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929	
4 INVENTOR(ES) (72)		Nombre: Gerd BARTOSZYK Hermann RUSS Christoph SEYFRIED Frank WEBER Dirección: Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt, Alemania	
		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número:	
5 TITULO (54) NUEVO USO DE (R)-(-)-2-[5-(4-FLOROFENIL)-3-PIRIDILMETIL-AMINOMETIL]-CROMANO Y DE SUS SALES ACEPTABLES PARA USO FISIOLÓGICO			
6 Clasificación Internacional (51) A 61 P 25/16			
7 Prioridad		(33) País de Origen	
SI ☒ NO ☐		(32) Fecha	
		10 de marzo de 2000	
		(31) Número de Solicitud	
		00104531.9	
8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los			
6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☒ Otro ☐			
9 Comprobante de pago No. 1-8.331 por valor de \$ 356.640.00 Fecha 12 de Febrero de 2001 Comprobante de pago No. 1-10.046 por valor de \$ 100.000.00 Fecha 19 de Febrero de 2001			

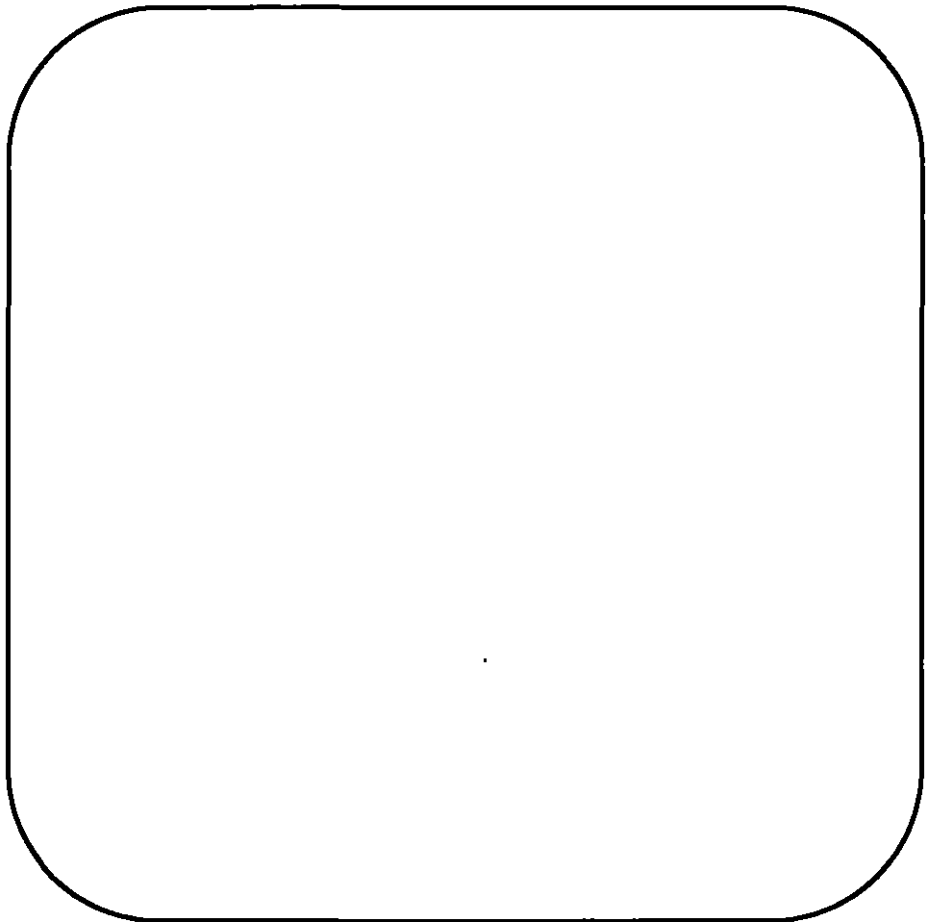
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ^{EP} N^o. 00104531.9
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la Invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA: 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

Nuevo uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano y de sus sales aceptables para uso fisiológico

5 La presente invención se relaciona con el uso del (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano o de una sal del mismo aceptable para uso fisiológico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones extrapiramidales en el movimiento y/o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los efectos adversos de las drogas contra el Parkinson sobre las afecciones extrapiramidales en el movimiento y/o para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los síntomas extrapiramidales (EPS) 10 inducidos por los neurolepticos.

El (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridil-metilamino-metil]-cromano, las sales del mismo aceptables para uso fisiológico (Patente de los EEUU N° 5767132, columna 9, líneas 6 a 32) y un proceso (Patente de los EEUU N° 20 5767132, Ejemplo 19) mediante el cual puede prepararse los son conocidos a partir de la Patente de los EEUU N° 5767132. El compuesto al que se hace referencia en la presente documentación se describe en la patente como un antagonista combinado selectivo del receptor D₂ de 25 dopamina y como un agonista del receptor 5-HT_{1A}. Por lo

V.Bonifati et al, Clin Neuropharmacol, 1994, 17; 73-82).

El mecanismo principal de acción es obviamente a través de la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} de las vías del rafe nigral y del rafe estriado. En contraste con la
5 buspirona, el (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano y las sales del mismo aceptables para uso fisiológico son agonistas mucho (30 veces) más potentes en el receptor 5-HT_{1A}, con una IC₅₀ de 1 nmol/l (IC₅₀ de la buspirona: 30 nmol/l).

10 Además, el (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano y las sales del mismo aceptables para uso fisiológico muestran un antagonismo de D₂ bajo dosis incrementadas que representan una ventaja adicional en comparación con los antagonistas convencionales de 5-
15 HT_{1A}, como la buspirona. Por otro lado, el antagonismo de D₂ disminuye el riesgo de reacciones psicóticas causadas por la estimulación de los receptores de serotonina y, por otro lado, enfatiza indirectamente las propiedades de D₁ de los agonistas co-administrados no selectivos para D₁/D₂
20 de l-dopa. Se conoce que una estimulación más selectiva de los receptores D₁ es beneficiosa para el tratamiento de discinesias en la enfermedad de Parkinson (P.J.Blanchet et al, J.Neural Transm, 1995, 45 (suplemento): 103-112).
Entonces, las propiedades tanto agonísticas de 5-HT_{1A} como
25 antagonísticas de D₂ del (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-pi-

ridilmetil-aminometil]-cromano o de una sal del mismo aceptable para uso fisiológico contribuyen a los efectos ventajosos en el sistema extrapiramidal motor.

El perfil farmacológico del (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano y de sus sales aceptables para uso fisiológico se caracteriza además por una alta afinidad por el receptor D₂ de dopamina. El receptor D₂ de dopamina está obviamente involucrado en la patogénesis de la discinesia. Así, se ha informado acerca de una asociación entre un polimorfismo genético en el receptor D₂ de dopamina y la predisposición para desarrollar discinesia tardía (Segmann et al., 1999, Mol-Psychiatry 4:247). Adicionalmente, existe obviamente una densidad incrementada de receptores D₂ de dopamina en los pacientes de Parkinson con discinesia inducida por l-dopa. Entonces, la interacción del (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridil-metil-aminometil]-cromano o de una de sus sales aceptables para uso fisiológico con el receptor D₂ de dopamina es un mecanismo adicional importante que conduce a los efectos beneficiosos sobre el sistema extrapiramidal, en particular, en el tratamiento de la discinesia.

La colzapina neuroléptica atípica se aplica teniendo en cuenta sus efectos extrapiramidales, pero no posee la estructura o los efectos colaterales propios del (R)-(-)-

2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o de una sal del mismo aceptable para uso fisiológico, particularmente en el ámbito de las propiedades anticatalépticas. Los estudios recientes brindan evidencia
5 de que la colzapina mejora las discinesias en la enfermedad de Parkinson (F. Perelli et al., Acta Neurol.Scand., 1998, 97: 295-299; P.Pollak et al., Lancet, 1999, 353: 2041-2041). Además de esto, se conoce que la colzapina tiene una variedad de efectos beneficiosos
10 adicionales sobre las afecciones extrapiramidales en el movimiento, como en la discinesia tardía, los temblores la enfermedad de Huntington, el síndrome de Tourette, la acatisia o la psicosis dopaminomimética (C.Pfeiffer y M. L. Wagner, Am J. Hosp. Pharm., 1994, 51:3047-3053). El
15 (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o una sal del mismo aceptable para uso fisiológico mejora estas clases de trastornos en el movimiento aún sin presentar el riesgo de los efectos colaterales fatales de la colzapina, como la agranulocitosis y la nefritis aguda
20 (J.Alvir et al, N.Engl. J. Med, 1993, 329, 162-167; T. J. Elias et al, Lancet, 1999, 354: 1180-1181).

Entonces, la presente invención se relaciona con el uso del (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o de una sal del mismo aceptable para
25 uso fisiológico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las afecciones extrapiramidales en el

tratamiento de las afecciones extrapiramidales en el movimiento.

Una sal preferida del (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano es el clorhidrato de (R)-
5 (-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-
cromano.

Entonces, la invención se relaciona con un uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones extrapiramidales en el movimiento en el cual la
10 sal aceptable para el uso farmacéutico es clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-
cromano.

Adicionalmente, la invención se relaciona con el uso de una composición farmacéutica que contiene al menos un
15 compuesto de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o de una de sus sales biocompatibles junto con al menos un excipiente o coadyuvante sólido, líquido o semilíquido para el tratamiento de afecciones extrapiramidales en el movimiento.

20 El (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano, o una sal aceptable para uso fisiológico, útil para el tratamiento de afecciones extrapiramidales en el movimiento, en particular para el tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson, los
25 síndromes de Parkinson, los síndromes discinéticos, coreáticos o distónicos, los efectos adversos

la dopamina tales como la bromocriptina, la apomorfina, la cabergolina, el pramipexol, el ropinirol, el pergolide, la dihidro- α -ergocriptina o el lisuride más todas las drogas que actúan por medio de la estimulación de los receptores de dopamina, inhibidores de la catecol-O-metil transferasa (COMT), tales como la entacaptona o la tolcaptona, inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO), tales como la selegilina, y antagonistas de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), tales como la amantadina o la budipina.

10 Los efectos colaterales adversos de dichas drogas contra el Parkinson son discinesias de todas las clases, tales como la discinesia coreica, distónica, balística y mioclónica, así como las fluctuaciones motores (de respuesta) de los estados psicóticos.

15 Entonces, la presente invención se relaciona con el uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano, de una sal del mismo aceptable para uso fisiológico, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los efectos adversos de las drogas contra
20 el Parkinson en la enfermedad idiopática de Parkinson.

El tratamiento de los efectos adversos de las drogas convencionales contra el Parkinson está determinado por una modificación en el modelo animal del mono cynomoglus con Parkinson de acuerdo con P.J.Blanchet et al.(Exp
25 Neurology 1998; 153:214-222). Los monos adquieren

Parkinson por medio de inyecciones repetidas de 1-metil-4-fenil-1,2, 3,6-tertrahidropiridina (MPTP). Los monos con Parkinson se tratan en forma crónica con la terapia convencional de 1-dopa de acuerdo con P.J.Blanchet et al.,
5 Mov Disord, 1998; 13:798-802. El tratamiento a largo plazo con 1-dopa induce efectos colaterales extrapiramidales motores y estados psicóticos que se evalúan tanto cualitativa como cuantitativamente por medio de la Escala de Movimiento Involuntario Anormal (P.J.Blanchet et al,
10 Mov. Disord, 1998; 13: 798-802) para distintas partes del cuerpo (cara, cuello, tronco, cada miembro) y evaluando los estados psicóticos mediante la observación de la atención, la reactividad y la movilidad del mono. El (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano
15 redujo las discinesias coreiformes totales y las discinesias distónicas, así como los estados psicóticos.

Se describe a continuación un estudio típico para investigar la eficacia de los compuestos de acuerdo con la invención sobre los efectos colaterales en la enfermedad
20 de Parkinson. Cuarenta pacientes de cualquier sexo con enfermedad idiopática de Parkinson avanzada complicada con discinesia de "dosis pico" participan en un estudio cruzado doblemente ciego. Los criterios principales de exclusión son un estado de Hoehn y Yahr $\geq 2,5$ (literatura,
25 Hoehn, H.M.et al, Neurology 1967:12:427-442), una edad de

entre 40 y 75 años, una duración de síntomas de al menos 5 años y una duración del tratamiento con l-dopa de al menos 3 años. Se administra clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o placebo como un "agregado" al tratamiento convencional contra el Parkinson, el cual se mantiene sin cambios durante el estudio completo. La dosis de medicación ciega se titula por un periodo de 3 semanas en un rango de 2,5 a 10 mg b.i.d. Luego, se mantiene la medicación constante por 1 semana. Antes del inicio de la titulación y al final del periodo de tratamiento, se realiza un ataque con l-dopa de acuerdo con P.Damier et al. (Movement Disord, 1999, 14 (suplemento 1), 54-59) usando un registro en video. La medida resultante principal del protocolo es el valor medio de discinesia durante la primera hora del estadio "encendido" después del ataque con l-dopa. Entonces, el investigador evalúa cada minuto la severidad de la discinesia (0=ausente, 4= que impide severamente los movimientos involuntarios) de 0 a 4 en siete partes del cuerpo (miembros superiores e inferiores, cara, tronco, cuello). Después de un periodo de lavado de 2 semanas, se cruzan los dos brazos del estudio y se repite el protocolo. El análisis estadístico de los valores medios de discinesia demuestra una mejoría clínica significativa bajo el tratamiento con clorhidrato de (R)-

(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-
cromano.

Una sal preferida de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-
piridilmetil-aminometil]-cromano es el clorhidrato de (R)-
5 (-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-
cromano.

Entonces, la invención se relaciona con el uso para
la fabricación de un medicamento para el tratamiento de
los efectos colaterales adversos de las drogas contra el
10 Parkinson en la enfermedad idiopática de Parkinson, en el
cual la sal aceptable para el uso farmacéutico es
clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-
aminometil]-cromano.

Adicionalmente, la invención se relaciona con el uso
15 de una composición farmacéutica que contiene al menos un
compuesto de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-
aminometil]-cromano o de una de sus sales biocompatibles
junto con al menos un excipiente o ccadyuvante sólido,
líquido o semilíquido para el tratamiento de los efectos
20 colaterales adversos de las drogas contra el Parkinson en
la enfermedad idiopática de Parkinson.

Además, la presente invención se relaciona con el uso
del (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-
aminometil]-cromano o de una sal del mismo aceptable para
25 uso fisiológico para la fabricación de un medicamento para
el tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson.

tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson.

Un modelo animal típico para la enfermedad idiopática de Parkinson es el mono cynomolgus con Parkinson de acuerdo con P.J.Blanchet et al, Exp. Neurology 1998; 5 153:214-222). Los monos adquieren Parkinson por medio de inyecciones repetidas de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tertrahidropi-ridina (MPTP). Los síntomas de Parkinson se evalúan cualitativamente por medio del uso de la Escala de Discapacidad de la Universidad de Laval (B.- Gómez - 10 Mancilla et al, 1993; Mov Disord. 8:144-150) que mide los siguientes síntomas: postura, movilidad, tendencia a treparse, almacenamiento de comida, vocalización, acicalamiento, interacción social. El (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano redujo 15 todos los síntomas de Parkinson y aumentó la actividad total.

Se describe a continuación un estudio típico para investigar la eficacia de los compuestos de acuerdo con la invención en el tratamiento de la enfermedad idiopática de 20 Parkinson. 180 pacientes de cualquier sexo con enfermedad idiopática de Parkinson participan en este estudio doblemente ciego. Los criterios principales de exclusión son un estado de Hoehn y Yahr $\geq 2,5$ (Hoehn, H.M.et al, Neurology 1967:12:427-442), una edad de entre 50 y 80 25 años, una duración de síntomas de al menos 5 años. Se

administra clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o placebo como un "agregado" al tratamiento convencional contra el Parkinson, el cual se mantiene sin cambios durante el estudio completo. La dosis de medicación ciega se titula por un periodo de 4 semanas en un rango de 2,5 a 10 mg b i d. Luego, se mantiene la medicación constante por 1 semana. Antes del inicio de la titulación, al final del periodo de tratamiento y 2 semanas después del final del periodo de titulación se realiza una evaluación en todos los pacientes usando la escala de evaluación unificada de la enfermedad de Parkinson (UPDRS partes I a V de acuerdo con S Fahn et al, en: Recent developments in Parkinson's Disease, volumen 2, MacMillan Health Information 1987, 153-163. Esto permite detectar simultáneamente un efecto beneficioso del (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o de una sal del mismo aceptable para uso fisiológico, en particular del clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano, sobre la función motora global, la distonia, las fluctuaciones motoras, y la psicosis. El análisis estadístico de los valores de UPDRS demuestra una mejoría clínica significativa bajo el tratamiento con clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano.

Una sal preferida de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano es el clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano.

5 Entonces, la invención se relaciona con el uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson, en el cual la sal aceptable para el uso farmacéutico es clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-
10 cromano.

Adicionalmente, la invención se relaciona con el uso de una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o de una de sus sales biocompatibles
15 junto con al menos un excipiente o coadyuvante sólido, líquido o semilíquido para el tratamiento de la enfermedad idiopática de Parkinson.

El factor limitante del tratamiento del Parkinson con l-dopa y/o con agonistas de dopamina es la existencia de
20 psicosis o discinesia, y de otras fluctuaciones motoras.

Se ha hallado que el (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o una sal del mismo aceptable para uso fisiológico mejora el efecto anti-Parkinson de las drogas contra el Parkinson, tal como se
25 lo definió previamente, sin inducir efectos colaterales

extrapiramidales.

Entonces, la terapia adicional con (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o con una sal del mismo aceptable para uso fisiológico, en particular de clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano, abre ahora la posibilidad de aumentar las dosis de l-dopa y/o de agonistas de dopamina y/o de otras drogas contra el Parkinson, tal como se las definió con anterioridad, con el fin de contrarrestar periodos de movilidad insuficiente (fases "apagadas") sin provocar los efectos colaterales antes mencionados. Esto representa un enfoque completamente nuevo en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson que conduce a un beneficio significativo para los pacientes.

Así, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende, como principios activos, (i) (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o una sal del mismo aceptable para uso fisiológico, y (ii) al menos una droga contra el Parkinson, en combinación con uno o más excipientes aceptables para el uso farmacéutico.

Particularmente, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende, como principios activos, clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-pi-

ridilmetil-aminometil]-cromano y (ii) l-dopa o l-dopa combinada con benserazida o carbidopa, en combinación con uno o más excipientes aceptables para el uso farmacéutico.

Las relaciones entre las cantidades respectivas de
5 (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-
cromano o de sus sales aceptables para uso fisiológico, y de la droga convencional contra el Parkinson puede variar así según las consecuencias del tratamiento. Preferiblemente, la relación de peso entre el (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o una de sus
10 sales aceptables para uso fisiológico, y la droga convencional contra el Parkinson varía entre 1 a 1 y 1 a 100, preferiblemente de 1 a 10 y 1 a 90, y aún mejor entre 1 a 40 y 1 a 60.

15 Otro objeto de la presente invención es adicionalmente el uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o de una de sus sales aceptables para uso fisiológico en combinación con al menos una droga contra el Parkinson, para la preparación
20 de una combinación médica de la que se pretende que mejore el efecto anti-Parkinson de las drogas contra el Parkinson.

De acuerdo con la invención, el término "combinación médica" pretende referirse a una composición farmacéutica
25 tal como se la definió anteriormente, en la cual los dos

principios o compuestos activos son los constituyentes esenciales de la misma composición, o a un conjunto de elementos (kit) que comprende dos composiciones separadas, la primera que comprende (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-
5 piridilmetil-aminometil]-cromano o una de sus sales aceptables para uso fisiológico como único ingrediente activo, y la segunda que comprende al menos una droga contra el Parkinson como compuesto activo.

Cuando la combinación médica toma la forma de un
10 conjunto de elementos (kit), la administración de las dos composiciones que constituyen este conjunto de elementos (kit), si bien se realiza por separado, es simultánea para una terapia de combinación. Se prefiere el uso del (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano
15 bajo la forma de clorhidrato.

Los efectos adversos de las drogas contra el Parkinson, tal como se los definió con anterioridad, se conocen también en particular en los síndromes de Parkinson.

20 Los síndromes de Parkinson son, por ejemplo, las atrofas sistémicas múltiples (MSA), el síndrome de Steele - Richardson - Olszewski (= palsia supranuclear progresiva), la degeneración corticobasal, la atrofia olivo - ponto cerebelar o el síndrome de Shy Drager. El
25 (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano, o una sal del mismo aceptable para uso

ano, o una sal del mismo aceptable para uso fisiológico, es útil para el tratamiento de los síndromes de Parkinson, en particular de las atrofas sistémicas múltiples.

Entonces, la invención se relaciona con el uso del
5 (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetilaminometil]-
cromano, o de una sal del mismo aceptable para uso fisiológico, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los efectos adversos en los síndromes de Parkinson.

10 Adicionalmente, la invención se relaciona con el uso del (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetilaminometil]-
cromano o de un sal del mismo aceptable para uso fisiológico, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los síndromes de Parkinson.

15 Un modelo animal típico es el de la rata o el ratón reserpinizado (por ejemplo, M.S.Starr y B.S.Starr, J. Neural Transm. - Park Dis. Dement Sect., 1994; 7:133-142; M. Gossel et al., J. Neural Trans. - Park Dis. Dement Sect, 1995; 10: 27-39; N.R.Hughes et al., Mov. Disord., 1998,
20 13: 228-233). La reserpina es un agotador potente de las monoaminas y produce una acinesia casi completa en ambas especies. Prominente 24 horas después de la aplicación, la distancia recorrida y el tiempo activo es casi cero, medido en metros de actividad convencional. El (R)-(-)-2-
25 [5-(4-florofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano o una

sal del mismo aceptable para el uso farmacéutico redujeron de una forma dependiente de la dosis la acinesia es decir, restauraron la distancia recorrida y el tiempo activo hasta alrededor del nivel de los animales normales.

5 Otro modelo animal más reciente es el enfoque de degeneración estriatonigral en rata de acuerdo con G.K. Wenning et al., J.Neural Transm. Suppl., 1999; 55:103-113. Las ratas reciben una inyección unilateral de 6-hidroxidopamina en el haz del cerebro anterior medio izquierdo, 10 seguida por una inyección de ácido quinolínico en el estriado ipsilateral, lo que induce una degeneración nigroestriatal. La degeneración resulta en un comportamiento de giro ante una ataque con dopaminomiméticos tales como la apomorfina o la 15 anfetamina. El comportamiento de giro se mide por medio de un registrador automático. El comportamiento de giro inducido por la apomorfina o la anfetamina fue antagonizado de una manera dependiente de la dosis por el (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-píridilmetilaminometil]- 20 cromano o por una sal del mismo aceptable para el uso farmacéutico.

La atrofia sistémica múltiple (MSA) se debe a una neurodegeneración expansiva en el sistema nervioso extrapiramidal y autónomo que conduce a un síndrome de 25 Parkinson acinético con afecciones vegetativas. En

contraste con la enfermedad idiopática de Parkinson, la densidad de receptores centrales de dopamina disminuye marcadamente y, entonces, los pacientes con MSA responden pobremente a las drogas dopaminérgicas. Como el (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano, o una sal del mismo aceptable para el uso farmacéutico, actúa predominantemente vía los receptores de serotonina en el sistema extrapiramidal, es capaz de mejorar el desempeño motor en estos pacientes que de otro modo serían prácticamente intratables.

Un estudio típico para investigar la eficacia de los compuestos de acuerdo con la invención en pacientes con MSA abarca 30 pacientes de cualquier sexo con una duración de síntomas de al menos 5 años y una reducción significativa en los receptores centrales de dopamina en un análisis de tomografía de emisión de positrones (PET). El diseño del estudio es similar al descrito previamente para la enfermedad de Parkinson. Se administra clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o placebo como un "agregado" al tratamiento convencional (con un rango de dosis de 2,5 a 20 mg b.i.d.). Antes del inicio de la titulación y al final del periodo de tratamiento se realiza una evaluación UPDRS completa en cada paciente (medida primaria del resultado). Después de un periodo de lavado de 2 semanas, se cruzan

los dos brazos del estudio y se repite el protocolo. El análisis estadístico del UPDRS demuestra una mejoría clínica significativa bajo el tratamiento con clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-
5 cromano.

Una sal preferida de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano es el clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano.

10 Por lo tanto, la invención se relaciona con el uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los efectos colaterales adversos de las drogas contra el Parkinson en síndromes de Parkinson, en el cual la sal aceptable para el uso farmacéutico es clorhidrato de (R)-
15 (-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano.

Adicionalmente, la invención se relaciona con el uso de una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o de una de sus sales biocompatibles
20 junto con al menos un excipiente o coadyuvante sólido, líquido o semilíquido para el tratamiento de los efectos colaterales adversos de las drogas contra el Parkinson en síndromes de Parkinson.

25 Luego, la presente invención se relaciona con el uso

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los síndromes de Parkinson en el cual la sal aceptable para el uso farmacéutico es clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano.

5 Además, la presente invención se relaciona con el uso de una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o de una de sus sales biocompatibles junto con al menos un excipiente o coadyuvante sólido,
10 líquido o semilíquido para el tratamiento de los síndromes de Parkinson.

La presente invención se relaciona con el uso del (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o de una sal del mismo aceptable para uso fisiológico para la fabricación de un medicamento para el
15 tratamiento de los síndromes discinéticos y/o coreáticos.

Los síndromes discinéticos y/o coreáticos son, por ejemplo, la enfermedad de Huntington, la corea menor o la corea del embarazo. El (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o una sal del mismo
20 aceptable para uso fisiológico son particularmente útiles para el tratamiento de la enfermedad de Huntington.

Un modelo animal típico es el modelo sistémico de ácido 3-nitropropiónico (3-NP) en ratas de acuerdo con C V
25 Borlongan et al., Brain Res, 1995, 697: 254-257. Las ratas

se tratan con inyecciones de la neurotoxina estriatal selectiva 3-NP i p uno de cada cuatro días C V Borlongan et al, Brain Res Protocols, 1997; : 253-257). Después de dos inyecciones de 3-NP, las ratas muestran hiperactividad nocturna, lo cual refleja síntomas de la enfermedad temprana de Huntington, mientras que las ratas tratadas con cuatro inyecciones de 3-NP muestran acinesia nocturna (hipoactividad), lo que refleja síntomas de enfermedad tardía de Huntington. La actividad nocturna se mide automáticamente en jaulas convencionales de actividad por medio de rayos infrarrojos. El (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o una sal del mismo aceptable para el uso farmacéutico redujeron la hiperactividad nocturna y la acinesia.

En ensayo típico para establecer el efecto de los compuestos de acuerdo con la invención sobre la corea, el desempeño motor voluntario y la discapacidad funcional en pacientes con enfermedad de Huntington abarca 32 pacientes diagnosticados genéticamente. Se administra clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o placebo como un "agregado" al tratamiento convencional, el cual se mantiene sin cambios durante el estudio completo. La dosis de medicación ciega se titula por un período de 3 semanas en un rango de 2,5 a 20 mg b i d. Luego, se mantiene la medicación constante por 1

semana. Las evaluaciones se realizan en la semana anterior y en el último día de la prueba. La corea se evalúa usando la escala de movimiento involuntario anormal (AIMS, W. Guy, en: el ECDEU assessment manual. Rockville, MD: departamento de salud, educación y bienestar de los EEUU, 5 1976: 534-537), la escala unificada de evaluación de la enfermedad de Huntington (UHDRS, Huntington study group, 1996, Movement Disord, 11:136-42) y el juicio a partir de registros en video. El desempeño motor voluntario se 10 evalúa usando la escala motora UHDRS. Los pacientes y sus compañeros completan un cuestionario relacionado con la discapacidad funcional. El análisis estadístico demuestra una mejoría significativa del desempeño motor voluntario e involuntario en pacientes con Huntington bajo tratamiento 15 con (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o con una sal del mismo aceptable para uso fisiológico.

Una sal preferida de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano es el clorhidrato de (R)- 20 (-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano.

Entonces, la invención se relaciona con el uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los síndromes discinéticos y/o coreáticos, en particular 25 para el tratamiento de la enfermedad de Huntington, en el

cual la sal aceptable para el uso farmacéutico es clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano.

Adicionalmente, la invención se relaciona con el uso
5 de una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o de una de sus sales biocompatibles junto con al menos un excipiente o coadyuvante sólido, líquido o semilíquido para el tratamiento de los síndromes
10 discinéticos y/o coreáticos.

La presente invención se relaciona con el uso de una composición farmacéutica que contiene (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o una sal del mismo aceptable para uso fisiológico para la fabricación
15 de un medicamento para el tratamiento de los síndromes distónicos.

Los síndromes distónicos son, por ejemplo, la torticolis espasmática, el calambre del escritor, el blefaroespasma, el síndrome de Meige o la distonia
20 dopasensible. El (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano, o una sal del mismo aceptable para uso fisiológico, es particularmente útil para el tratamiento de la torticolis espasmática y/o el blefaroespasma.

25 Un modelo animal típico es el hámster distónico

mutante de acuerdo con A. Richter y W. Löscher, Prog Neurobiol. 1998; 54: 633-677. En estos hámsters genéticamente distónicos, los ataques distónicos se provocan retirando al animal de su jaula de origen y
5 colocándolo en una pieza en equilibrio. El síndrome distónico consiste en una secuencia de movimientos anormales, y la severidad de los síntomas individuales se evalúa por medio de una sistema de puntuación. El (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilme-til-aminometil]-cromano o
10 una sal del mismo aceptable para el uso farmacéutico redujeron de una manera dependiente de la dosis la severidad de los síntomas distónicos.

Para demostrar la eficacia de los compuestos de acuerdo con la invención en síndromes distónicos, se
15 realiza un estudio doblemente ciego controlado con placebo en pacientes con distonia cervical (tortícolis espasmódica) que no toleran la inyección de toxinas de botulismo. Se titula el clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-pi-ridilmetil-aminometil]-cromano como se
20 describió anteriormente en el rango de 2,5 mg a 20 mg b.i.d. Se usa la escala de evaluación de tortícolis espasmódica occidental de Toronto (TWSTRS, C.L.Comella et al., 1997, Movement Disord, 12:570-575) como una medida del resultado primario. Se advierte una mejoría
25 significativa en los valores de TWSTRS para los pacientes

tratados con (R)-(-)-2-[5-(4-floro-fe-nil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o con una de sus sales aceptables para el uso farmacéutico.

Una sal preferida de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano es el clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano.

Entonces, la invención se relaciona con el uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los la tortícolis espasmática y/o el blefaroespasma, en el cual la sal aceptable para el uso farmacéutico es clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano.

Adicionalmente, la invención se relaciona con el uso de una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o de una de sus sales biocompatibles junto con al menos un excipiente o coadyuvante sólido, líquido o semilíquido para el tratamiento de los síndromes distónicos.

La presente invención se relaciona con el uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o una sal del mismo aceptable para uso fisiológico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los síndromes extrapiramidales inducidos por los

neurolepticos.

Las afecciones extrapiramidales motoras inducidas por los neurolepticos son, p.ej., la discinesia temprana, la distonia, la acatisia, los parkinsonoides, en particular, 5 la bradicinesia o la discinesia tardia. El (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano, o una sal del mismo aceptable para uso fisiológico, es particularmente útil para el tratamiento de la acatisia y/o de la discinesia tardia y/o de los parkinsonoides.

10 Un modelo animal típico es el de la rigidez de los músculos inducida por neurolepticos en ratas de acuerdo con S.Wolfarth et al, Arch Pharmacol, 1992; 345:209-212. Las ratas son atacadas con la droga neuroleptica convencional haloperidol, la cual mejora el tono muscular. 15 El tono muscular se mide electromecánicamente como la resistencia a la flexión y la extensión pasiva del miembro posterior. El (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o una sal del mismo aceptable para el uso farmacéutico redujeron el tono muscular potenciado por 20 el haloperidol.

Otro modelo animal típico es el mono sensibilizado por neurolepticos de acuerdo con D.E. Casey, Psychopharmacology, 1996; 124:134-140. Los monos que se tratan repetidamente con neurolepticos son altamente 25 sensibles a una dosis subsiguiente de ataque con drogas

neurolépticas. Cuando se los ataca, los monos muestran inmediatamente efectos colaterales motores extrapiramidales tales como la distonia, las discinesias, la acatisia y la bradicinesia, que se evalúan mediante un sistema de puntuación. Se administra la droga neuroléptica convencional haloperidol como ataque. Cuando ocurren los efectos colaterales extrapiramidales motores antes mencionados, se administra el (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o una sal del mismo aceptable para el uso farmacéutico; el (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano redujo de una manera dependiente de la dosis los efectos colaterales extrapiramidales motores.

La discinesia tardía es un efecto adverso común del tratamiento a largo plazo con neurolépticos. Se describe a continuación un estudio típico para investigar la eficacia de los compuestos de acuerdo con la invención sobre la discinesia tardía. 32 pacientes esquizofrénicos (DSM-III-R) con una edad de 25 a 60 años bajo un tratamiento antipsicótico estable a largo plazo (con una duración de al menos 5 años) entraron en el estudio. Se administra clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o placebo como un "agregado" al tratamiento antipsicótico, el cual se mantiene constante durante el estudio completo. La dosis de medicación ciega

se titula por un período de 3 semanas en un rango de 2,5 a 20 mg b. i. d. Luego, se mantiene la medicación bajo condiciones doblemente ciegas por 2 semanas. Después de un período de lavado de 2 semanas, se cruzan las drogas de prueba. Las evaluaciones de la discinesia tardía por medio de la escala de movimiento involuntario anormal (AIMS, véase anteriormente) y de los efectos colaterales extrapiramidales del Parkinson (UODRS, véase anteriormente) se realizan antes y después del tratamiento. los valores de AIMS durante el tratamiento con clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano son significativamente menores que durante el período con placebo.

Una sal preferida de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano es el clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano.

Entonces, la invención se relaciona con el uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los síntomas extrapiramidales inducidos por los neurolepticos, en particular, la acatisia y/o la discinesia tardía, en el cual la sal aceptable para el uso farmacéutico es clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano.

Adicionalmente, la invención se relaciona con el uso

de una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o de una de sus sales biocompatibles junto con al menos un excipiente o coadyuvante sólido, líquido o semilíquido para el tratamiento de los síntomas extrapiramidales inducidos por los neurolépticos.

La presente invención se relaciona con el uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o una sal del mismo aceptable para uso fisiológico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los temblores.

Los temblores incluyen todos los tipos de temblores, tales como el temblor esencial, el temblor fisiológico activado, el temblor cerebelar, el temblor ortostático o el temblor inducido por drogas. El (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano, o una sal del mismo aceptable para uso fisiológico, es particularmente útil para el tratamiento del temblor esencial y/o del temblor inducido por drogas.

Los modelos animales típicos utilizan animales mutantes genéticos o son modelos en los cuales se induce el temblor por medio de un agente farmacológico (para una revisión, véase H.Wilms et al., Mov.Disord.,1999;14:557-571).

Los modelos genéticos típicos en animales mutantes

son el Síndrome de Campus en el cerdo de Pietrain de acuerdo con A. Richter et al. (Exp. Neurobiology, 1995; 134: 205-213) o el ratón mutante de Weaver de acuerdo con J. R. Simon y B. Ghatti (Mol Neurobiol, 1994; 9:183-189).

5 En el modelo del Síndrome de Campus, estos cerdos mutantes muestran un temblor de alta frecuencia cuando están parados y durante la locomoción, pero no mientras están en reposo. La evaluación del temblor se realiza por medio de un registro acelerométrico. En el ratón mutante Weaver, se

10 halla una atrofia cerebelar degenerativa en asociación con el temblor, inestabilidad en el paso y una inclinación hacia los lados después de unos pocos pasos. La inestabilidad en el paso y la inclinación resultan en una actividad locomotora dramáticamente reducida medida a

15 través de la distancia recorrida y del tiempo empleado con el desplazamiento en jaulas convencionales de actividad.

El (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o una de sus sales aceptables para el uso farmacéutico mejoraron el Síndrome de Campus en el

20 Cerdo de Pietrain, es decir, redujeron el temblor incapacitante en reposo y en movimiento, y mejoraron la actividad locomotora en el ratón mutante Weaver.

Un modelo animal típico para los temblores inducidos por drogas es el temblor inducido por oxotremorina (por

25 ejemplo, H. Hallberg y O. Almgren, Acta Physiol. Scand,

1987; 129:407-13; J. G. Clement y W. R. Dyck, J. Pharmacol Meth, 1989; 22:25-36). La oxotremorina induce un temblor que se mide por medio de una escala de evaluación. El (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano
5 o una de sus sales aceptables para el uso farmacéutico inhibieron los temblores inducidos por la oxotremorina.

Una sal preferida de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano es el clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-
10 cromano.

Entonces, la invención se relaciona con el uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los temblores, en particular, de los temblores esenciales y/o de los temblores inducidos por droga, en el cual la
15 sal aceptable para el uso farmacéutico es clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano.

Adicionalmente, la invención se relaciona con el uso de una composición farmacéutica que contiene al menos un
20 compuesto de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o de una de sus sales biocompatibles junto con al menos un excipiente o coadyuvante sólido, líquido o semilíquido para el tratamiento de los temblores.

25 La presente invención se relaciona con el uso de (R)-

(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o una sal del mismo aceptable para uso fisiológico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones extrapiramidales en el movimiento seleccionadas del grupo que consiste en el síndrome de Gilles de la Tourette, el balismo, el myoclonus, el síndrome de las piernas inquietas y la enfermedad de Wilson.

Un modelo animal típico para el myoclonus es el myoclonus inducido por un episodio hipóxico agudo de acuerdo con D.D. Trueng et al., Mov. Disord., 1994; 9:201-206. En este modelo de myoclonus posthipóxico, las ratas se someten a un arresto cardíaco por 8 minutos y se las resucita a posteriori. Los arranques mioclónicos ocurren espontáneamente pero pueden provocarse también mediante una estimulación auditiva, empeorando a lo largo de los días que siguen al arresto cardíaco. El (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o una de sus sales aceptables para el uso farmacéutico redujeron de una manera dependiente de la dosis la cantidad de arranques mioclónicos espontáneos y evocados por la audición.

Una sal preferida de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano es el clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano.

Entonces, la invención se relaciona con el uso para la fabricación de las afecciones extrapiramidales en el movimiento seleccionadas del grupo que consiste en el síndrome de Gilles de la Tourette, el balismo, el myoclonus, el síndrome de las piernas inquietas y la enfermedad de Wilson, en el cual la sal aceptable para el uso farmacéutico es clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piri-dilmetil-aminometil]-cromano.

Adicionalmente, la invención se relaciona con el uso de una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o de una de sus sales biocompatibles junto con al menos un excipiente o coadyuvante sólido, líquido o semilíquido para el tratamiento de las afecciones extrapiramidales en el movimiento seleccionadas del grupo que consiste en el síndrome de Gilles de la Tourette, el balismo, el myoclonus, el síndrome de las piernas inquietas y la enfermedad de Wilson.

Las afecciones extrapiramidales en el movimiento, tales como el síndrome de Steele - Richardson - Olszewski (= palsía supranuclear progresiva), la degeneración corticobasal, la atrofia olivo - ponto cerebelar, el síndrome de Shy Drager, la corea menor, la corea del embarazo, el calambre del escritor, el blefaroespasma, el síndrome de Meige, la distonia sensible a la dopa, el

síndrome de Gilles de la Tourette, el balismo, el myoclonus, el síndrome de las piernas inquietas y la enfermedad de Wilson no son lo suficientemente frecuentes como para realizar pruebas regulares doblemente ciegas.

5 Sin embargo, la necesidad médica en este campo está presionando ya que no hay terapias suficientes hasta ahora. Entonces, las observaciones abiertas sobre unos pocos pacientes elegidos son un método adecuado para demostrar la eficacia del (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-

10 piridilmetil-aminometil]-cromano o de una sal del mismo aceptable para uso fisiológico.

Todas las preparaciones farmacéuticas usadas para el tratamiento de las afecciones extrapiramidales en el movimiento y/o para el tratamiento de los efectos adversos

15 de las drogas contra el Parkinson en las afecciones extrapiramidales en el movimiento, incluyendo la combinación medicinal, pueden usarse como agentes farmacéuticos en medicina humana o veterinaria.

Las composiciones de la invención se administran

20 preferiblemente por vía parenteral, aunque no se excluyen otras rutas de administración, tal como, por ejemplo, la administración rectal.

Los excipientes orgánicos son sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas por la administración

25 enteral (p.ej., oral), parenteral o tópica y que no

reaccionan con el (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano y/o con cualquiera de sus sales biocompatibles, p.ej., agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono tales como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina. En particular, para administración oral, se usan tabletas, píldoras, tabletas recubiertas, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, jugos o gotas; para 10 administración por vía rectal se usan supositorios, para administración parenteral se usan suspensiones, emulsiones o implantes, y para administración tópica se usan yesos, ungüentos, cremas o polvos. Puede liofilizarse la 1-[4-(5-cianoindol-3-il)butil]-4-(2-carbamil-benzofuran-5-il)- 15 piperazina y/o una de sus sales aceptables para el uso farmacéutico, y pueden usarse los liofilizados resultantes, p.ej., para la preparación de productos inyectables. Las preparaciones indicadas pueden esterilizarse y/o pueden contener auxiliares tales como 20 lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o agentes humectantes, emulsionantes, sales para variar la presión osmótica, sustancias buffer, colorantes, saborizantes y/o uno o más de otros compuestos activos, p.ej., una o más vitaminas.

25 Pueden diseñarse preparaciones para brindar una

liberación lenta de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o de una sal biocompatible del mismo.

Los ejemplos que siguen se relacionan con productos farmacéuticos.

Ejemplo A: Recipientes para inyección

Una solución de 100 g de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o de una sal del mismo aceptable para uso fisiológico, y 5 g de fosfato ácido de disodio se ajusta a pH 6,5 en 3 l de agua bidestilada usando ácido clorhídrico 2 N, se esteriliza por filtrado, se vierte en recipientes para inyección, se liofiliza bajo condiciones estériles y se sella en condiciones asépticas. Cada recipiente de inyección contiene 5 mg del ingrediente activo.

Ejemplo B: Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o de una sal del mismo aceptable para uso fisiológico con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se la vierte en moldes y se la deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg del ingrediente activo.

Ejemplo C: Solución

Se prepara una solución a partir de 1 g de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o de

una sal del mismo aceptable para uso fisiológico, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. La mezcla se ajusta a pH 6,8, se completa 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede usarse bajo la forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

Se mezclan 500 mg de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o de una sal del mismo aceptable para uso fisiológico con 99,5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

Ejemplo E-1: Tabletas

Se comprime una mezcla de 1 kg de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o de una sal del mismo aceptable para uso fisiológico, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de papa, 0,2 g de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio en la forma habitual para dar tabletas, de modo tal que cada tableta contiene 10 mg del ingrediente activo.

Ejemplo E-2: Tabletas

Se comprime una mezcla de 20 g de clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano, 1 kg de l-dopa, 250 g de benserazida, 4 kg de lactosa, 1,6 kg de almidón de papa, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de la manera habitual, de modo tal que cada tableta comprende 0,2 mg de (R)-(-)-2-[5-(4-

que cada tableta comprende 0,2 mg de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano, 10 mg de l-dopa y 2,5 mg de benerazida.

Ejemplo F: Tabletas recubiertas con azúcar

- 5 En forma análoga al Ejemplo E, se prensan tabletas y luego se las recubre con un recubrimiento de sacarosa, almidón de papa, talco, tragacanto y colorante en la forma habitual.

Ejemplo G: Cápsulas

- 10 Se vierten 2 kg de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o de una sal del mismo aceptable para uso fisiológico en cápsulas de gelatina dura en la forma habitual, de modo tal que cada cápsula contiene 20 mg del ingrediente activo.

15 Ejemplo H: Ampollas

- Una solución de 1 kg de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o de una sal del mismo aceptable para uso fisiológico en 60 ml de agua bidestilada se esteriliza por filtrado, se la vierte en
20 ampollas, se la liofiliza bajo condiciones estériles y se la sella en condiciones asépticas. Cada ampolla contiene 10 mg del ingrediente activo.

Ejemplo I: Rocío para inhalación

- Se disuelven 14 g de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-
25 piridilmetil-aminometil]-cromano o de una sal del mismo

aceptable para uso fisiológico en 10 l de una solución isotónica de NaCl, y se coloca la solución en contenedores operados por bombas disponibles comercialmente. La solución puede rociarse en la boca o en la nariz. Una
5 actuación (aproximadamente 0,1 ml) corresponde a una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

REIVINDICACIONES

1 El uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridil-
metilaminometil]-cromano o de una sal del mismo aceptable
para uso fisiológico para la fabricación de un medicamento
5 para el tratamiento de las afecciones extrapiramidales en
el movimiento.

2 El uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piri-
dilmetilaminometil]-cromano o de una sal del mismo
aceptable para uso fisiológico para la fabricación de un
10 medicamento para el tratamiento de los efectos colaterales
adversos de las drogas contra el Parkinson en la
enfermedad idiopática de Parkinson.

3 El uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piri-
dilmetilaminometil]-cromano o de una sal del mismo
15 aceptable para uso fisiológico para la fabricación de un
medicamento para el tratamiento de la enfermedad
idiopática de Parkinson.

4 El uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piri-
dilmetilaminometil]-cromano o de una sal del mismo
20 aceptable para uso fisiológico para la fabricación de un
medicamento para el tratamiento de los efectos colaterales
adversos de las drogas contra el Parkinson en los
síndromes de Parkinson.

5 El uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piri-
25 dilmetilaminometil]-cromano o de una sal del mismo

aceptable para uso fisiológico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los síndromes de Parkinson.

6 El uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piri-
5 dilmetilaminometil]-cromano o de una sal del mismo
aceptable para uso fisiológico para la fabricación de un
medicamento para el tratamiento de los síndromes
discinéticos y coreáticos.

7 El uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piri-
10 dilmetilaminometil]-cromano o de una sal del mismo
aceptable para uso fisiológico para la fabricación de un
medicamento para el tratamiento de los síndromes
distónicos.

8 El uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-pi-ri-
15 dilmetilaminometil]-cromano o de una sal del mismo
aceptable para uso fisiológico para la fabricación de un
medicamento para el tratamiento de los síntomas
extrapiramidales inducidos por los neurolépticos.

9 El uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piri-
20 dilmetilaminometil]-cromano o de una sal del mismo
aceptable para uso fisiológico para la fabricación de un
medicamento para el tratamiento de los temblores.

10 El uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-pi-ri-
dilmetilaminometil]-cromano, o de una sal del mismo
25 aceptable para uso fisiológico para la fabricación de un

medicamento para el tratamiento de las afecciones extrapiramidales en el movimiento seleccionadas del grupo que consiste en el síndrome de Gilles de la Tourette, el balismo, el myoclonus, el síndrome de las piernas inquietas y la enfermedad de Wilson.

11 Una composición farmacéutica que comprende, como principios activos, (i) (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetil-aminometil]-cromano o una sal del mismo aceptable para uso fisiológico, y (ii) al menos una droga
10 contra el Parkinson, en combinación con uno o más excipientes aceptables para el uso farmacéutico.

12 Una composición de acuerdo con la reivindicación 11 para mejorar el efecto anti-Parkinson de las drogas contra el Parkinson.

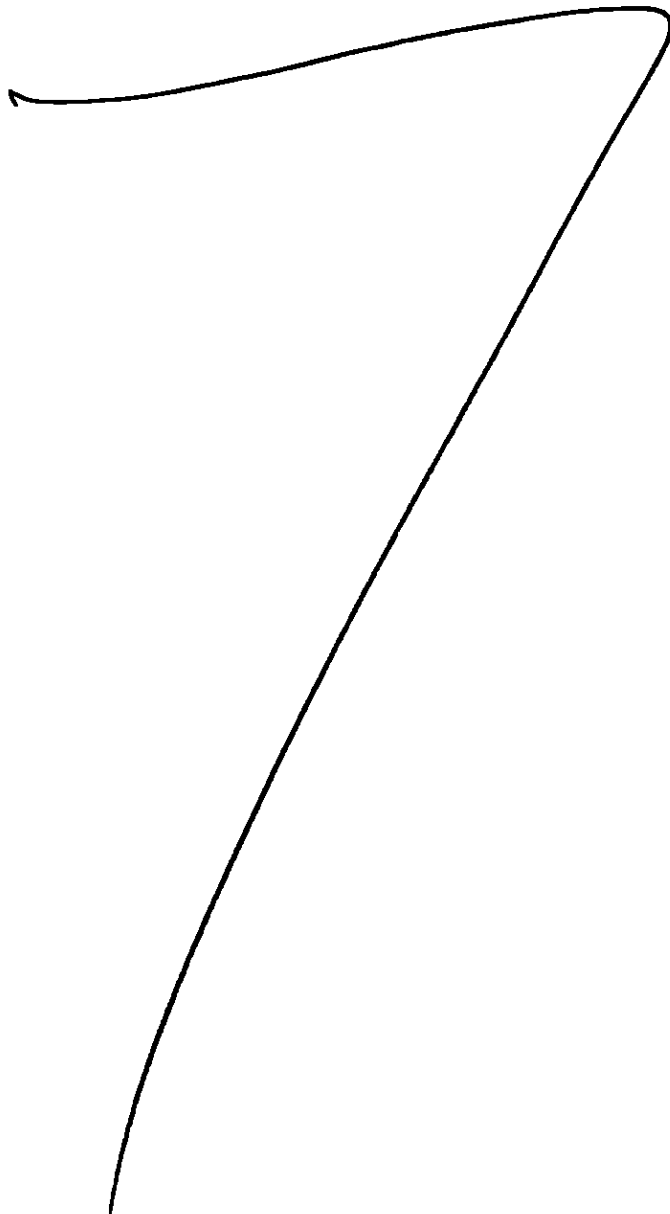
13 Una composición de acuerdo con la reivindicación 11 en la que (i) el principio activo toma la forma de clorhidrato y (ii) la droga convencional
15 contra el Parkinson es l-dopa.

14 Una composición de acuerdo con la reivindicación 11 en la que (i) el principio activo toma la forma de clorhidrato y (ii) la droga convencional
20 contra el Parkinson es l-dopa combinada con benserazida.

15 Una composición de acuerdo con la reivindicación 11 en la que (i) el principio activo toma la forma de clorhidrato y (ii) la droga convencional
25 la forma de clorhidrato y (ii) la droga convencional

contra el Parkinson es l-dopa combinada con carbidopa.

16 El uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridimetilaminometil]-cromano o de una sal del mismo aceptable para uso fisiológico en combinación con al menos
5 una droga contra el Parkinson para la preparación de una combinación medicinal usada para mejorar el efecto anti-Parkinson de dichas drogas contra el Parkinson.



Nuevo uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano y de sus sales aceptables para uso fisiológico

RESUMEN

5 Se utiliza (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano o una sal aceptable para uso fisiológico del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las afecciones extrapiramidales en el movimiento y/o de los efectos
10 adversos de las afecciones extrapiramidales en el movimiento. Una sal preferida es clorhidrato de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridilmetilaminometil]-cromano.



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

047

La suscrita Cónsul General de Colombia en Frankfurt am Main, República Federal de Alemania, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que el Señor Wellenreuther ejercía las funciones de representante del Presidente del Tribunal Regional en Darmstadt en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en este Consulado.

Que la empresa Merck Patent GmbH es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los Señores Jens Jürgen HEUMANN y Dr. Reinhard SCHÜTTLER quienes en su carácter de apoderados y cuyas firmas fueron autenticadas ante el Notario Dr. Ebner son sus representantes legales en este país.

Frankfurt am Main, Junio 14, 1995

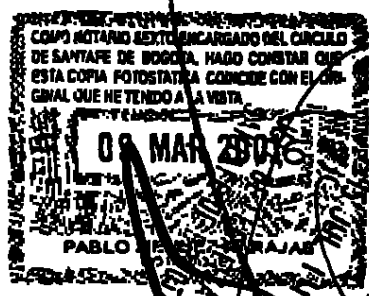


Stella Luz Sotelo
STELLA LUZ SOTELO
Cónsul General de Colombia

PAGADOS:
Impuesto Timbre
Nacional USS: 6,=
Derechos Cons./
Fdo. Rotat. USS: 100,=

179034
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES



1044945-12

NO SE ASO
RESPONSABILIDAD
ACIÓNS
11

PODER

Yo, (nosotros) abajo firmado(s) MERCK PATENT GMBH

domiciliado(s) en Darmstadt, Alemania,

(hermos) poder a GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO y ERNESTO CAVELIER, domiciliados en la Carrera 41 No 72-35, Bogotá, Colombia, para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo(amos) a los dichos apoderados para que me(nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes, modelos y dibujos; registros de marcas de fábrica, colectivas, defensivas y de servicio; depósito de nombres comerciales y enseñas; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, o licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, licencias; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con esos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) Para que en todos los asuntos arriba determinados puedan sustituir este poder, transigir, desistirse, cancelar, recibir, renunciar, aceptar notificaciones, nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy

en

Firma del poderdante:

MERCK PATENT GMBH

ppa.

Dr. Schüttler

ppa.

Heumann

principal officers

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de de 19
ante mí, Notario Público de
compareció(eron) personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del poder
que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad
legal para otorgarlo.

Ciudad

Notario Público

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de de 19
ante mí, Notario Público de
compareció(eron) personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del poder
que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad
legal para otorgarlo.

Ciudad

Notario Público

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, de de 19
compareció(eron) ante mí

a quien(es) conozco personalmente, y que fir-
ma(n) este documento en representación de la
Sociedad/Compañía denominada

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos *:

MERCK PATENT GMBH

2. Que dichos documentos prueban lo si-
guiente:

2.1. Que
es una Sociedad/Compañía legalmente consti-
tuida y existente de acuerdo con las leyes de

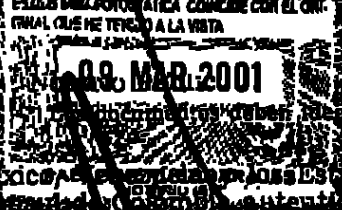
Alemania
2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Com-
pañía es Darmstadt, Alemania,

2.3. Que el objeto u objetos para los cuales se
otorga el presente poder están comprendidos
dentro del objeto social de la mencionada So-
ciedad/Compañía.

2.4. Que el Sr. (los Sres.)

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente
Poder

Dr. Schüttler
COPIA DEL CERTIFICADO ENCARGADO DEL CROQUIS
DE FANTASIA DE BOGOTÁ, NAGO-BOMBAR DE HEUMANN
ELABORADO POR LA COMISIÓN DE LA CORTA
FANTASIA QUE HE TENIDO A LA VISTA



Debe firmarse con fecha y origen.

NOTA: Para los poderes otorgados en los Estados Unidos, el notario
debe otorgar el anterior certificado y el señor Comandante de la Guardia
del notario.

Para los países que no son parte del Protocolo sobre Uniformidad del Régimen Legal de los Poderes, el Cónsul colombiano debe certificar como sigue *:

Fecha:

Nº

El suscrito CONSUL DE COLOMBIA en

CERTIFICA:

1º Que el señor
quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada, las funciones de:

y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

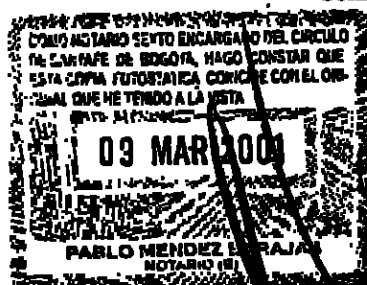
2º Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compañía

existe legalmente,

que actualmente ejerce su objeto social; y

3º Que el señor
quien firmó el poder que precede en su carácter de
está autorizado para representarla en este acto, y otorgar el poder.

Cónsul de Colombia



* Son parte del Protocolo: Colombia, El Salvador, México, Venezuela y los Estados Unidos. En los demás países el señor Cónsul de Colombia debe otorgar el certificado arriba transcrito en esta página.

Nr. 299 der Urkundenrolle für 1995 (E)

Umstehende, heute vor mir vollzogenen Unterschriften der mir persönlich bekannten Herren der Firma Merck Patent GmbH in Darmstadt:

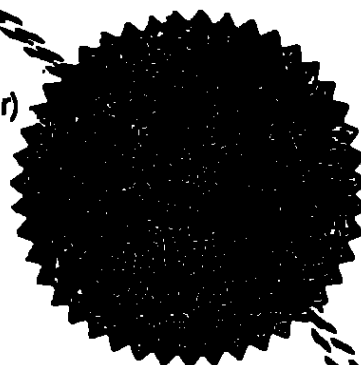
1. Jens Jürgen Heumann, Prokurist,
 2. Dr. Reinhard Schüttler, Prokurist,
- beide Dienstanschrift: 64293 Darmstadt, Frankfurter Str. 250,

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich hiermit aufgrund der heute vorgenommenen Einsicht in das Handelsregister des Amtsgerichts Darmstadt unter HRB 1547, daß die Herren Jens Jürgen Heumann und Dr. Reinhard Schüttler als Gesamtprokuristen gemeinsam zur Vertretung der Firma Merck Patent GmbH in Darmstadt berechtigt sind.

Darmstadt, den 23. Mai 1995


(Dr. Ebner, Notar)



Kostenberechnung

Geschäftswert: DM 5.000,- (festgesetzt gem. § 30,2 KostO)	
Gebühr gem. §§ 32, 141, 45	KostO DM 20,-
Gebühr gem. § 150	KostO DM 20,-
Gebühr gem. §§ 137, 152	KostO DM 5,-
15 % Mehrwertsteuer	DM 6,75
Gesamt	DM 51,75


(Dr. Ebner, Notar)



• 919 E 2/2 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Dr. Wolfgang Ebner
in *Darmstadt*
und die Echtheit des beigedruckten Dienst-
stempelstempels werden hiermit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorge-
nannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

Geb.Verz.Nr.1a) aa) bb) JVKostO: DM 20.-

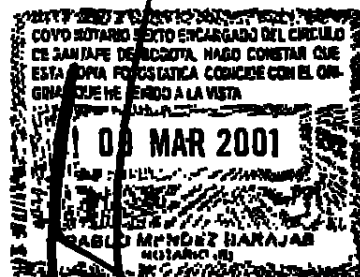
Darmstadt, den 06.06.95

Der Präsident des Landgerichts

Im Auftrag

Wellenreuther

Vorsitzender Richter



TRADUCCION OFICIAL No. 4915

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación de la representación y poder conferido a GERMAN CAVELIER, GONZALO FERDDMO Y ERNESTO CAVELIER, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la MERCK PATENT GMBH, domiciliada en Darmstadt, Alemania:)

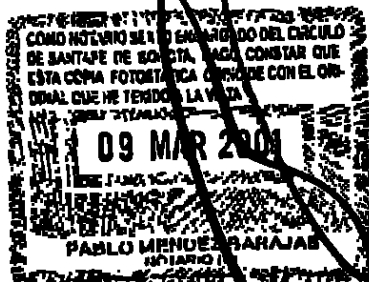
Protocolo notarial No. 299 del 1995 (E)

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes, puestas hoy ante mí, por los señores

1. Jens Jürgen Heumann, apoderado
2. Dr. Reinhard Schüttler, apoderado

ambos con domicilio comercial en: 69293 Darmstadt,
Frankfurter Str. 250.

Iguualmente certifico, por haber examinado en el día de hoy el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Darmstadt - HRB 1547 -, que los señores Jens Jürgen Heumann y Dr. Reinhard Schüttler, como apoderados generales, están facultados para



57

representar conjuntamente a la firma Merck Patent GmbH,
domiciliada en Darmstadt.

Darmstadt, 23 de mayo de 1995

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Ebner, Notario)

(Hilo y oblea notarial en relieve)

Costas

Valor del negocio: 5.000,-- DM (fijados seg. Art. 30, 2 KostO)

Derechos seg. Art. 32, 141, 45 KostO DM 20,--

Derechos seg. Art. 150 KostO DM 20,--

Derechos seg. Art. 137, 152 KostO DM 5,--

15% IVA DM 6,75

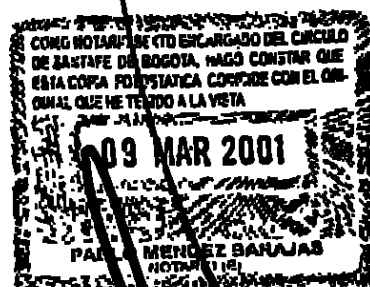
Total DM 51,75

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Ebner, Notario)

- 910 E 2/2

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario
de Darmstadt, Dr. Wolfgang Ebner, y la del sello oficial que la
acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario
estaba facultado para realizar ese acto oficial.



Reglamento de costas No. 1a) bb) JVKostD: DM 20,--

Darmstadt, 06 de junio de 1995

El Presidente del Tribunal Regional

Fdo.: firma ilegible

Wellenreuther

Juez Presidente

(sello redondo en tinta:)

El Presidente del Tribunal Regional de Darmstadt

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Frankfurt bajo el No. 047 del 14 de junio de 1995 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 179024 del 14 de julio de 1995.

Pagado impuesto de timbre y F.R. US\$ 106,--

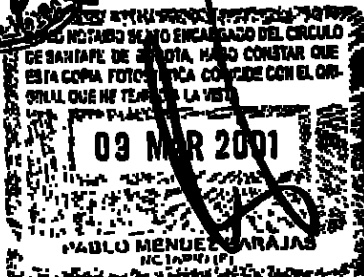
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santa Fe de Bogotá, 24 de julio de 1995

COMO NOTARIA SEXTA DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

C. G. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA. 26 JUL 1995

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.



Handwritten signature: Not. Quintana

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

204546
Pb. Araya
CUATRO ASESORES EN
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ARUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1995 JUL 25 11:46

JEFE DE LEGALACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NOTA: EL PRESENTE DOCUMENTO SE ENVIÓ AL SEÑOR
SANTAFE DE BOGOTA, D.C. PARA SU CONOCIMIENTO

NOTA: EL PRESENTE DOCUMENTO SE ENVIÓ AL SEÑOR
SANTAFE DE BOGOTA, D.C. PARA SU CONOCIMIENTO
LA CUAL FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL
DEBIDO A LA VISTA
09 MAR 2001
CARLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (B)

CAVELIER

ABOGADOS

TELEFAX (57) (1) 2358850
CABLES CAVELEYES
TELEX: 48479

EDIFICIO SISKI
CARRERA 41, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO: (57) (1) 2120100

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: MERCK PATENT GMBH

Poder conferido el: 23-05-95

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D. E., ... 25-JUL-1995
Ante MI, OLGA DUQUE DE OSPINA,
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA,

compareció(eron) personalmente *[Signature]*

..... *[Signature]*
..... *[Signature]*

quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

..... 438 014

y la(s) Libreta(s) Militar(es)

..... 2877949

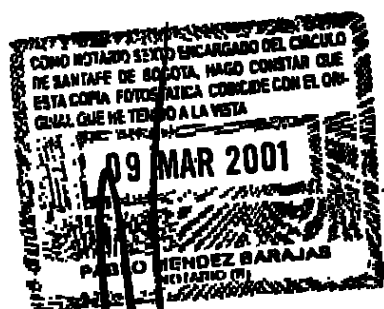
domiciliado(a) en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) que apa-
recen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el
contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta Diligencia

[Signature]

NOTARIA SEXTA

[Signature]



DECLARATION OF INVENTORSHIP

WITH ASSIGNMENT

DECLARACION DE INVENTORES

CON TRANSFERENCIA

7585-P

We, the undersigned

Nosotros,

Gerd Bartoszyk, Dr. Hermann Russ, Dr. Christoph Seyfried; Dr. Frank Weber

citizens of

de nacionalidad

Germany

residing at

domiciliados en

Frankfurter Str. 250
64293 Darmstadt

by these presents declare under oath to be the
sole and true inventors of the invention titled:

por el presente documento declaramos bajo jura-
mento ser los únicos y verdaderos inventores de la
invención titulada:

and to transfer in full property without reservation
or limitation whatsoever all our rights on same to

y que cedemos en plena propiedad y sin reserva ni
limitación alguna todos nuestros derechos sobre la
misma a

Merck Patent GmbH
Darmstadt

residing at

domiciliada en

Darmstadt

who may apply for and obtain its own name the
registration of the corresponding patent in the
Republic of Columbia, holding all the corres-
ponding rights.

quien podrá solicitar y obtener a su nombre el re-
gistro de la patente correspondiente en la Repúbli-
ca de Columbia ejerciendo todos los derechos que
a ello corresponde.

Granted and signed at

Dado y firmado en

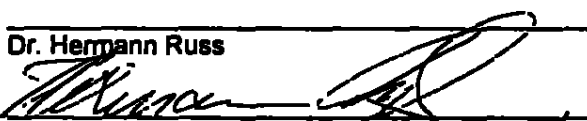
on

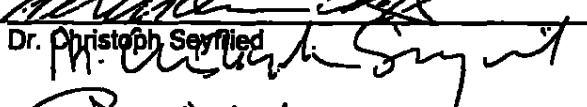
a los días del mes de de 20

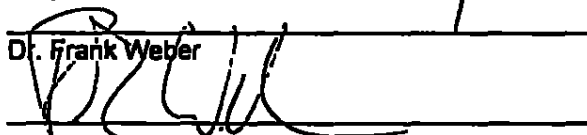
INVENTORS:

INVENTORES:


Gerd Bartoszyk


Dr. Hermann Russ


Dr. Christoph Seyfried


Dr. Frank Weber

78
55

Nummer 85 der Urkundenrolle für 2001 (E)

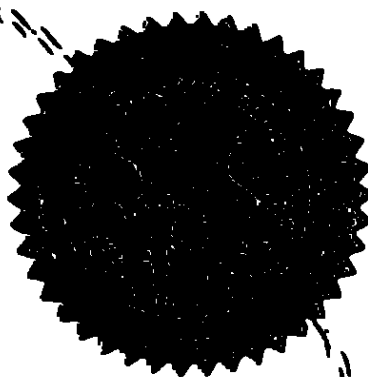
Umstehende, vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren:

- a) Dr. Hermann Russ, ausgewiesen durch Bundespersonalausweis,
 - b) Dr. Frank Weber, ausgewiesen durch Bundespersonalausweis,
- beide Geschäftsanschrift: 64293 Darmstadt, Frankfurter Str. 250,

beglaubige ich hiermit.

Der Notar fragte die Beteiligten nach einer Vorbefassung im Sinne von § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG. Sie wurde von den Erschienenen verneint.

Darmstadt, den 5. Februar 2001




(Dr. Ebner, Notar)

Kostenberechnung

Geschäftswert: DM 5.000,00

Gebühr gem. §§ 32, 141, 45
(Unterschriftsbeglaubigung)

Postgebühren gem. §§ 137, 152
16 % MWSt.

Gesamt

KostO DM 20,00

KostO DM 5,00

DM 4,00

DM 29,00


(Dr. Ebner, Notar)

Nummer 119 der Urkundenrolle für 2001 (E)

Umstehende, vor mir vollzogenen Unterschriften der mir persönlich bekannten Herren:

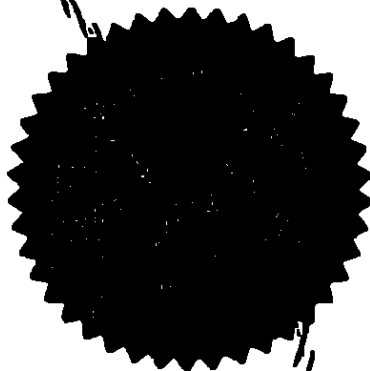
- a) Gerd Bartoszyk,
- b) Dr. Christoph Seyfried,

beide Geschäftsanschrift: 64293 Darmstadt, Frankfurter Str. 250,

beglaubige ich hiermit.

Der Notar fragte die Beteiligten nach einer Vorbefassung im Sinne von § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG. Sie wurde von den Erschienenen verneint.

Darmstadt, den 12. Februar 2001




(Dr. Ebner, Notar)

Kostenberechnung

Geschäftswert: DM 5.000,00

Gebühr gem. §§ 32, 141, 45

(Unterschriftsbeglaubigung)

Postgebühren gem. §§ 137, 152

16 % MWSt.

Gesamt

KostO DM 20,00

KostO DM 5,00

DM 4,00

DM 29,00


(Dr. Ebner, Notar)

- 910 E - 2/2 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Dr. Wolfgang Ebner in Darmstadt
und die Echtheit des beigedruckten Dienst-
siegelstempels wird hiermit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorge-
nommene zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

Geo. Anz. (r. 1a), 2a) bb) JVKostO: DM ...^{20,-}...

Darmstadt, den 15. Feb. 2001
Der Präsident des Landgerichts



Im Auftrag

Wellenreuther
Vorsitzender Richter

folio 59 extracto de pubhman
20250 Diciembre 11 2002

Folios 57 y 58
targetas
Ar

57 60
7585-P



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

00104531.9

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

**DEN HAAG, DEN
THE HAGUE, 05/12/00
LA HAYE, LE**

EPA/EPO/OEB Form 1014 - 02.91



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

**Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation**

Anmeldung Nr.:
Application no.:
Demande n°:

00104531.9

Anmeldetag:
Date of filing:
Date de dépôt:

10/03/00

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
MERCK PATENT GmbH
64293 Darmstadt
GERMANY

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:

Novel use of (R)-(-)-2- 5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaninomethyl -chromane and its
physiologically acceptable salts

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:
State:
Pays:

Tag:
Date:
Date:

Anzeichen:
File no.
Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:

/

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten:
Contracting states designated at date of filing: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE/EE
Etats contractants désignés lors du dépôt:

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

10-03-2000

EP00104531.9

DESC

2000

EM00039.doc 1/31

EPO - Munich
67
10. März 2000

**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

**Novel use of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-
pyridylmethylaminomethyl]-chromane and its
physiologically acceptable salts**

Printed: 05-12-2000

9.03.2000

Speicherdatum 09.03.2000

Novel use of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane and its physiologically acceptable salts

5 The present invention relates to the use of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of
10 extrapyramidal movement disorders and/or for the manufacture of a medicament for the treatment of dopaminomimetic adverse effects of conventional anti-parkinson drugs in extrapyramidal movement disorders or
dopaminomimetic adverse effects of conventional treatment of extrapyramidal movement disorders.

(R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane,
15 physiologically acceptable salts thereof (US 5,767,132, column 9, lines 6 to 32) and a process (US 5,767,132, Example 19) by which it/they can be prepared are known from U.S. Patent US 5,767,132. The compound which
is referred to herein is described in the patent as a combined selective dopamine D2 receptor antagonist and 5-HT_{1A} receptor agonist. Therefore,
20 the use of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane and its physiologically acceptable acid addition salts for the manufacture of a medicament for prophylaxis and control of the sequelae
of cerebral infarction (apoplexia cerebri) such as stroke and cerebral ischaemia, for prophylaxis and control of cerebral disorders, e.g. migraine,
25 especially in geriatrics in a manner similar to certain ergot alkaloids, the treatment of anxiety, tension and depression states, sexual dysfunctions caused by the central nervous system, for disturbances in sleep or
absorption of food or for the treatment of psychosis (schizophrenia) is disclosed.

30

60

5 Additionally, they are suitable to eliminate cognitive deficiencies, to improve powers of learning and memory and to treat Alzheimer's disease. They can be furthermore used for treating side-effects in the treatment of hypertension, in endocrinology and gynecology, e.g. for the treatment of acromegaly, hypogonadism, secondary amenorrhea, premenstrual syndrome or undesired puerperal lactation.

10 The invention had the object of providing novel uses for (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane and its physiologically acceptable salts.

15 It is hereby disclosed that (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane and its physiologically acceptable salts have significantly better pharmacological properties than compounds of the prior art.

20 It has been found that (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts also have therapeutic activity against extrapyramidal movement disorders such as idiopathic Parkinson's disease, Parkinson syndromes, dyskinetic, choreatic, or dystonic syndromes, tremor, Gilles de la Torette syndrome, ballism, myoclonus, restless legs syndrome or Wilson's disease, as well as extrapyramidal motoric disturbances of neuroleptics.

25 Additionally it has been found that (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts have therapeutic activity against dopaminomimetic adverse effects of conventional anti-parkinson drugs in extramyramidal movement disorders, in particular against dopaminomimetic adverse effects of conventional anti-parkinson drugs in idiopathic Parkinson's disease or Parkinson syndromes.

30

- 3 -

Furthermore it has been found that (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts show an extremely low liability to induce extrapyramidal side effects. Extrapyramidal motor side effects in e.g. rodents are measured by the ability of a drug to induce catalepsy. Catalepsy is defined as a state where an animal continues to remain in an unnormal (nonphysiological 'uncomfortable') posture for a long time (e.g.: M.E. Stanley and S.D. Glick, Neuropharmacology, 1998; 15: 393-394; C.J.E. Niemegeers and P. Janssen, Life Sci., 1979, 201-2216). For example, if a hindpaw of a rat is placed on an elevated level, e.g. a platform elevated 3 cm above ground level, a normal rat immediately withdraws the hindpaw from the platform to the ground level. A cataleptic rat remains in this unnatural posture even for minutes.

Although (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts have a dopamine antagonistic mechanism of action which is known to induce extrapyramidal motor side effects (C.J.E. Niemegeers and P. Janssen, Life Sci., 1979, 201-2216), unexpectedly (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane does not induce any catalepsy in rats in doses up to 500fold higher compared to the doses effective in the animal models indicative for the before-mentioned therapeutic indications.

Even more unexpectedly, (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or physiologically acceptable salts moreover are able to prevent catalepsy induced by conventional antidopaminergic drugs and even reverses already existing catalepsy induced by conventional antidopaminergic drugs such as haloperidol; the doses for this anticataleptic effect are in the same dose-range shown to be effective in

the animal models indicative for the before-mentioned therapeutic indications.

Beneficial effects on the extrapyramidal motoric system have previously been described for other drugs with 5-HT_{1A} agonistic action. Buspirone for example, which is an anxiolytic drug by nature, exhibits moderate anti-dyskinetic properties in advanced Parkinson patients (B. Kleedorfer et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991, 54: 376-377; V. Bonifati et al., Clin Neuropharmacol, 1994, 17: 73-82). The main mechanism of action is obviously via stimulation of 5-HT_{1A} receptors of the raphe nigral and raphe striatal pathways. In contrast to buspirone, (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane and the physiologically acceptable salts thereof are by far (30-fold) more potent agonists at the 5-HT_{1A} receptor with an IC₅₀ of 1 nmol/l (IC₅₀ of buspirone: 30 nmol/l).

Furthermore, (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane and the physiologically acceptable salts thereof exhibit a D₂ antagonism under increased doses which represents an additional advantage in comparison to conventional 5-HT_{1A} agonists like buspirone.

On one hand, the D₂ antagonism lowers the risk of psychotic reactions caused by the stimulation of serotonin receptors and, on the other hand, emphasises indirectly the D₁ properties of the co-administered non-selective D₁/D₂ agonist L-dopa. A more selective stimulation of D₁ receptors is known to be beneficial for the treatment of dyskinesias in Parkinson's disease (P.J. Blanchet et al., J Neural Transm, 1995, 45 (Supl.): 103-112). Therefore both, the 5-HT_{1A} agonistic and the D₂ antagonistic properties of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, contribute to the advantageous effects on the extrapyramidal motoric system.

- 5 -

The atypical neuroleptic clozapine is regarding the extrapyramidal effects – but not regarding structure or side effects - congruent with (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof particularly in scope of the anticataleptic properties.

5 Recent studies provide evidence that clozapine ameliorates dyskinesias in Parkinson's disease (F. Perelli et al., Acta Neurol Scan, 1998, 97: 295-299; P. Pollak et al., Lancet, 1999, 353: 2041-2041). Besides that, clozapine is known to have a variety of other beneficial effects on extrapyramidal movement disorders, like in tardive dyskinesia, tremor, Huntington's

10 disease, Tourette's syndrome, akathisia and dopaminomimetic psychosis (C. Pfeiffer and M. L. Wagner, Am J Hosp Pharm, 1994, 51: 3047-3053). (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt improve these kinds of movement disorders even without bearing the risk of the fatal side effects of clozapine like

15 agranulocytosis and acute nephritis (J. Alvir et al., N Engl J Med, 1993, 329: 162-167; T. J. Elias et al., Lancet, 1999, 354: 1180-1181).

Therefore, the present invention relates to the use of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically

20 acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal movement disorders.

A preferred salt of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane is (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-

25 aminomethyl]-chromane hydrochloride.

Therefore the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal movement disorders in which the pharmacologically acceptable salt is (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-

30 3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

Additionally, the invention relates to the use of a pharmaceutical composition containing at least one compound of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of its biocompatible salts together with at least one solid, liquid or semiliquid excipient or adjunct for the treatment of extrapyramidal movement disorders.

(R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt, useful for the treatment of extrapyramidal movement disorders, in particular for the treatment of idiopathic Parkinson's disease, Parkinson syndromes, dyskinetic, choreatic or dystonic syndromes, extrapyramidal motoric adverse effects of neuroleptics, tremor, Gilles de la Tourette syndrome, ballism, myoclonus, restless legs syndrome or Wilson's disease and/or useful for the treatment of dopaminomimetic adverse effects in idiopathic Parkinson's disease or Parkinson syndromes, is preferably administered in doses from 0.1 to 100 mg, preferentially between approximately 1 and 20 mg. The composition may be administered once or more times a day, e.g. 2, 3, or 4 times daily. The specific dose for each patient depends on all sorts of factors, e.g. on the activity of the specific compound employed, on the age, body weight, general state of health, on sex, diet, time and route of administration, on the excretion rate, pharmaceutical substance combination and on the severity of the particular disorder to which the therapy relates. Oral administration is preferred, but also parenteral routes of administration (e.g. intravenous or transdermal) can be utilized.

Dopaminomimetic adverse effects of conventional anti-parkinson drugs such as l-dopa- and dopaminagonist-induced dyskinesias, dystonias, motor

- 7 -

fluctuations or psychotic states are known particularly in Idiopathic Parkinson's disease.

5 Therefore, the present invention relates to the use of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of dopaminomimetic adverse effects of conventional anti-parkinson drugs in Idiopathic Parkinson's disease.

10 Treatment of dopaminomimetic adverse effects of conventional anti-parkinson drugs (e.g. all types of l-dopa- and dopaminagonist-induced dyskinesias, dystonias, motor fluctuations and psychotic states) are determined in a modification of the animal model of the Parkinsonian cynomolgus monkey according to P.J. Blanchet et al., Exp. Neurology

15 1998; 153: 214-222. Monkeys render parkinsonian by repeated injections of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). The parkinsonian monkeys are chronically treatedThe parkinsonian monkeys are chronically treated with the standard therapy l-dopa according to P.J. Blanchet et al., Mov. Disord., 1998; 13: 798-802. Longterm treatment with l-dopa induces

20 extrapyramidal motor side effects and psychotic states which are both qualitatively and quantitatively, assessed by the Abnormal Involuntary Movement Scale (P.J. Blanchet et al., Mov. Disord. 1998; 13: 798-802) for different body parts (face, neck, trunk, each limb) and by rating for psychotic states by observing the monkey's attention, reactivity and

25 mobility. (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane reduced overall choreiform dyskinesias and dystonic dyskinesias as well as psychotic states.

30 A typical study to investigate the efficacy of the compounds according to the invention for dopaminomimetic adverse effects in Parkinson's disease

is described in the following. 40 patients of either sex with advanced idiopathic Parkinson's disease complicated by "peak-dose" dyskinesia participate in a double-blind, cross-over study. The main inclusion criteria are Hoehn & Yahr stage ≥ 2.5 (lit.: Hoehn H.M. et al, Neurology 1987; 17: 427-442), aged 40-75 years, symptom duration of at least 5 years, and a l-dopa treatment duration of at least 3 years. (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride or placebo is administered as "add on" to the conventional Parkinson treatment, which is maintained unchanged during the whole study. The dose of blinded medication is titrated over a period of 3 weeks in a range from 2.5 to 10 mg b.i.d. Then the medication is kept constant for 1 week. Before the start of titration and at the end of the treatment period a l-dopa challenge is performed according to P. Damier et al. (Movement Disord, 1999, 14 (Suppl. 1), 54-59) using video recording. The main outcome measure of the protocol is the mean score for dyskinesia during the first hour in the "on" state after l-dopa challenge. Therefore, the investigator assesses every minute the severity of dyskinesia (0 = absent, 4 = severe disabling involuntary movements) from 0 to 4 in seven parts of the body (upper and lower limbs, face, trunk, neck). After a 2-week wash-out period the two study arms are crossed over and the protocol is repeated. The statistical analysis of the mean dyskinesia scores demonstrates a significant clinical improvement under treatment with (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

A preferred salt of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane is (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

Therefore the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of dopaminomimetic adverse effects of

- 9 -

conventional anti-parkinson drugs in idiopathic Parkinson's disease in which the pharmacologically acceptable salt is (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

5 Additionally, the invention relates to the use of a pharmaceutical composition containing at least one compound of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of its biocompatible salts together with at least one solid, liquid or semiliquid excipient or adjunct for the treatment of dopaminomimetic adverse effects
10 of conventional anti-parkinson drugs in idiopathic Parkinson's disease.

Furthermore, the present invention relates to the use of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the
15 treatment of idiopathic Parkinson's disease.

A typical animal model for idiopathic Parkinson's disease is the Parkinsonian cynomolgus monkey according to P.J. Blanchet *et al.*, Exp. Neurology 1998; 153: 214-222. Monkeys render parkinsonian by repeated
20 injections of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). Parkinsonian symptoms are qualitatively assessed by the use of the Laval University Disability Scale (B. Gomez-Mancilla *et al.*, 1993; Mov. Disord. 8: 144-150) measuring the following symptoms: posture, mobility, climbing, gait, holding food, vocalizing, grooming, social interaction. (R)-(-)-2-[5-(4-fluoro-phenyl)-3-pyridyl-methyl-amino-methyl]-chromane reduced all the
25 parkinsonian symptoms and increased total activity.

A typical study to investigate the efficacy of the compounds according to the invention in the treatment of idiopathic Parkinson's disease is
30 described in the following. 180 patients of either sex with Idiopathic

Parkinson's disease participate in a double-blind study. The main inclusion criteria are Hoehn & Yahr stage ≥ 2.0 (Hoehn H.M. et al, Neurology 1967; 17: 427-442), aged 50-80 years, symptom duration of at least 5 years.

(R)-(-)-2-[5-(4-fluoro-phenyl)-3-pyridyl-methyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride or placebo is administered as "add on" to the conventional Parkinson treatment, which is maintained unchanged during the whole study. The dose of blinded medication is titrated over a period of 4 weeks in a range from 2.5 to 10 mg b.i.d. Then the medication is kept constant for 1 week. Before the start of titration, at the end of the treatment period and 2 weeks after the end of the titration period an assessment is performed in each patients using the unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS part I to V according to S. Fahn et al., In: Recent developments in Parkinson's disease, vol. 2, MacMillan health information 1987, 153-163). This allows to detect simultaneously a beneficial effect of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, in particular of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride, on the global motoric function, on dystonia, motor fluctuations, and on psychosis. Furthermore, the efficacy to treat tremor is shown by the means of the UPDRS. The statistical analysis of the UPDRS scores demonstrates a significant clinical improvement under treatment with (R)-(-)-2-[5-(4-fluoro-phenyl)-3-pyridyl-methyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

A preferred salt of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane is (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

Therefore the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of idiopathic Parkinson's disease in which the

- 11 -

physiologically acceptable salt is (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

5 Additionally, the invention relates to the use of a pharmaceutical composition containing at least one compound of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of its biocompatible salts together with at least one solid, liquid or semiliquid excipient or adjunct for the treatment of idiopathic Parkinson's disease.

10 Dopaminomimetic adverse effects of conventional anti-parkinson drugs such as l-dopa- and dopaminagonist-induced dyskinesias, dystonias, motor fluctuations or psychotic states are additionally known in particular in Parkinson syndromes.

15 Parkinson syndromes are e.g. multiple system atrophies (MSA), Steele Richardson syndrome, cortico-basal degeneration, olivo-ponto cerebellar atrophy or Shy Drager syndrome.

(R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof are useful for the treatment of
20 Parkinson syndromes in particular of multiple system atrophies.

Therefore the present invention relates to the use of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the
25 treatment of dopaminomimetic adverse effects in Parkinson syndromes.

The present invention relates additionally to the use of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the
30 treatment of Parkinson syndromes.

A typical animal model is the reserpinized rat or mouse (e.g. M.S. Starr and B.S. Starr, J. Neural Transm. - Park. Dis. Dement. Sect., 1994; 7: 133-142; M. Gossel et al., J. Neural Transm. - Park. Dis. Dement. Sect., 1995; 10: 27-39; N.R. Hughes *et al.*, Mov. Disord., 1998; 13: 228-233). Reserpine is a potent depletor of monoamines and produces nearly complete akinesia in both species. Prominent 24 h after application, the distance travelled and the time active is nearly zero as measured in conventional activity meters. (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a pharmaceutically acceptable salt thereof dose-dependently reduced akinesia, i.e. restored distance travelled and time active to about the level of normal animals.

Another more recent animal model is the striatonigral degeneration approach in the rat according to G.K. Wenning *et al.*, J. Neural Transm. Suppl., 1999; 55: 103-113. Rats receive an unilateral injection of 6-hydroxydopamine into the left medial forebrain bundle followed by an injection of quinolinic acid into the ipsilateral striatum inducing nigrostriatal degeneration. The degeneration results in turning behavior to a challenge with dopaminomimetics such as apomorphine or amphetamine. Turning behavior is measured by an automated recorder. Turning behavior induced by apomorphine or amphetamine was dose-dependently antagonized by (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Multiple system atrophy (MSA) is due to an expansive neurodegeneration in the extrapyramidal and autonomic nervous system which leads to an akinetic Parkinsonian syndrome with vegetative disturbances. In contrast to idiopathic Parkinson's disease the density of central dopamine receptors is markedly decreased and therefore, MSA patients poorly respond to

- 13 -

dopaminergic drugs. Since (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a pharmaceutically acceptable salt thereof act predominantly via serotonin receptors on the extrapyramidal system, they are able to improve the motor performance in these otherwise mostly
5 untreatable patients.

A typical study to investigate the efficacy of the compounds according to the invention in MSA patients encompasses 30 patients of either sex with a symptom duration of at least 5 years and a significant reduction of central
10 dopamine receptors in positron emission tomography (PET) scan. The study design is similar to that described above for Parkinson's disease. (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride or placebo is titrated as "add on" to the conventional treatment (dose range 2.5 to 20 mg b.i.d.). Before the start of titration and at the
15 end of the treatment period a complete UPDRS assessment is performed in each patient (primary outcome measure). After a 2-week wash-out period the two study arms are crossed over and the protocol is repeated. Statistical analysis of UPDRS demonstrates a significant clinical improvement under treatment with (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-
20 pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

A preferred salt of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane is (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.
25

Therefore the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of dopaminomimetic adverse effects of conventional anti-parkinson drugs in Parkinson syndromes in which the pharmacologically acceptable salt is (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-
30 pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

- 14 -

5 Additionally, the invention relates to the use of a pharmaceutical composition containing at least one compound of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of its biocompatible salts together with at least one solid, liquid or semiliquid excipient or adjunct for the treatment of dopaminomimetic adverse effects of conventional anti-parkinson drugs in Parkinson syndromes.

10 Therefore the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of Parkinson syndromes in which the pharmacologically acceptable salt is (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

15 Additionally, the invention relates to the use of a pharmaceutical composition containing at least one compound of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of its biocompatible salts together with at least one solid, liquid or semiliquid excipient or adjunct for the treatment of Parkinson syndromes.

20 The present invention relates to the use of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of dyskinetic and/or choreatic syndromes.

25 Dyskinetic and/or choreatic syndromes are e.g. Huntington's disease, minor chorea or chorea of pregnancy.

(R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof are in particular useful for the treatment of Huntington's disease.

30

- 15 -

A typical animal model is the systemic 3-nitropropionic acid (3-NP) model in rats according to C.V. Borlongan *et al.*, Brain Res., 1995; 697: 254-257. Rats are treated with injections of the selective striatal neurotoxin 3-NP i.p. every fourth day (C.V. Borlongan *et al.*, Brain Res. Protocols, 1997; 1: 253-257). After two injections of 3-NP, rats display nocturnal hyperactivity reflecting symptoms of early Huntington's disease, whereas rats treated with four injections of 3-NP display nocturnal akinesia (hypoactivity) reflecting symptoms of late Huntington's disease. Nocturnal activity is automatically measured in conventional activity cages by infrared beams. (R)-(-)-2-[5-(4-fluoro-phenyl)-3-pyridyl-methyl-amino-methyl]-chromane or a pharmaceutical acceptable salt thereof reduced both the nocturnal hyperactivity and akinesia.

A typical trial to establish the effect of the compounds according to the invention on chorea, voluntary motor performance, and functional disability in patients with Huntington's disease encompasses 32 genetically diagnosed patients. (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride or placebo is administered as "add on" to the conventional treatment, which is maintained unchanged during the whole study. The dose of blinded medication is titrated over a period of 3 weeks in a range from 2.5 to 20 mg b.i.d. Then the medication is held constant for 1 week. Assessments are performed in the week before and at the last day of the trial. Chorea is scored using the abnormal involuntary movement scale (AIMS, W. Guy, in: ECDEU assessment manual. Rockville MD: US dept. of health, education and welfare, 1976: 534-537), the unified Huntington's disease rating scale (UHDRS, Huntington study group, 1996, Movement Disord, 11: 136-42), and judgement of video recordings. Voluntary motor performance is assessed using the UHDRS motor scale. Patients and their partners complete a questionnaire regarding functional disability. Statistical analysis demonstrates significant improvement of

- 16 -

voluntary and involuntary motor performance in Huntington patients under treatment with (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof.

- 5 A preferred salt of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane is (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane hydrochloride.

- 10 Therefore the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of dyskinetic and/or choreatic syndromes, in particular for the treatment of Huntington's disease, in which the pharmacologically acceptable salt is (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane hydrochloride.

- 15 Additionally, the invention relates to the use of a pharmaceutical composition containing at least one compound of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or one of its biocompatible salts together with at least one solid, liquid or semiliquid excipient or adjunct for the treatment of dyskinetic and/or choreatic syndromes.
- 20

- The present invention relates to the use of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of dystonic syndromes.
- 25

Dystonic syndromes are e.g. spasmodic torticollis, writer's cramp, blepharospasm, Meige syndrome or dopasensitive dystonia.

30

- 17 -

(R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof is in particular useful for the treatment of spasmodic torticollis and/or blepharospasm.

- 5 A typical animal model is the mutant dystonic hamster according to A. Richter and W. Löscher, Prog. Neurobiol. 1998; 54: 633-677. In this genetically dystonic hamsters, dystonic attacks are provoked by taking the animal from the home cage and placing it on a balance. The dystonic syndrome consists of a sequence of abnormal movements, and the severity of the single symptoms is rated by a scoring system. (R)-(-)-2-[5-(4-fluoro-phenyl)-3-pyridyl-methyl-amino-methyl]-chromane or a pharmaceutically acceptable salt thereof dose-dependently reduced the severity of dystonic symptoms.
- 10
- 15 To demonstrate the efficacy of the compounds according to the invention in dystonic syndromes, a double-blind, placebo-controlled study is performed in patients with cervical dystonia (spasmodic torticollis) who do not tolerate injection of botulinum toxin. (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane hydrochloride is titrated as described above in the range from 2.5 mg to 20 mg b.i.d. The Toronto western spasmodic torticollis rating scale (TWSTRS, C.L. Comella et al., 1997, Movement Disord, 12: 570-575) is used as primary outcome measure. A significant improvement in the TWSTRS scores is noted for the patients treated with (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or one of its pharmaceutically acceptable salts.
- 20
- 25

A preferred salt of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane is (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane hydrochloride.

30

Therefore the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of dystonic syndromes, in particular of spasmodic torticollis and/or blepharospasm, in which the pharmacologically acceptable salt is (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

Additionally, the invention relates to the use of a pharmaceutical composition containing at least one compound of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of its biocompatible salts together with at least one solid, liquid or semiliquid excipient or adjunct for the treatment of dystonic syndromes.

The present invention relates to the use of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal motoric adverse effects of neuroleptics.

Extrapyramidal motoric adverse effects of neuroleptics are e.g. early dyskinesia, dystonia, akathisia, parkinsonoid, in particular bradykinesia, or tardive dyskinesia.

(R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof are useful particularly for the treatment of akathisia and/or tardive dyskinesia and/or parkinsonoid.

A typical animal model is neuroleptics-induced muscle rigidity in rats according to S. Wolfarth *et al.*, Arch. Pharmacol. 1992; 345: 209-212. Rats are challenged with the conventional neuroleptic drug haloperidol which enhances muscle tone. Muscle tone is electromechanically measured as the resistance to passive flexion and extension of the hind limb. (R)-(-)-2-[5-(4-fluoro-phenyl)-3-pyridyl-methyl-amino-methyl]-chromane or a

- 19 -

pharmaceutically acceptable salt thereof decreased the muscle tone enhanced by haloperidol.

Another typical animal model is the neuroleptics sensitized monkey according to D.E. Casey, Psychopharmacology, 1996; 124: 134-140. Monkeys treated repeatedly with conventional neuroleptics are highly sensitive to a subsequent challenge dose of neuroleptic drugs. When challenged, the monkeys immediately show extrapyramidal motor side effects such as dystonia, dyskinesias, akathisia, and bradykinesia which are rated by a scoring system. The conventional neuroleptic drug haloperidol is given as a challenge. When the before-mentioned extrapyramidal motor side effects occur, (R)-(-)-2-[5-(4-fluoro-phenyl)-3-pyridyl-methyl-amino-methyl]-chromane or a pharmaceutically acceptable salt thereof is administered; (R)-(-)-2-[5-(4-fluoro-phenyl)-3-pyridyl-methyl-amino-methyl]-chromane dose-dependently reduced the extrapyramidal motor side effects.

Tardive dyskinesia is a common adverse effect of long-term treatment with neuroleptics. A typical study to investigate the efficacy of the compounds according to the invention in tardive dyskinesia is described in the following. 32 schizophrenic (DSM-III-R) inpatients aged 25 – 60 years on long-term stable antipsychotic treatment (duration of at least 5 years) entered the study. (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride or placebo is administered as "add on" to the antipsychotic treatment, which is kept constant during the whole study. The dose of blinded medication is titrated over a period of 3 weeks in a range from 2.5 to 20 mg b.i.d. Then the medication is maintained under double-blind conditions for 2 weeks. After a 2-week wash-out period, the test drugs are crossed over. Assessments of tardive dyskinesia by means of the Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS, see above) and of

Parkinsonian extrapyramidal side effects (UPDRS, see above) are made pretreatment and posttreatment. AIMS scores during treatment with (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride are significantly lower than during placebo period.

5

A preferred salt of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane is (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

10

Therefore the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal motoric adverse effects of neuroleptics, in particular of akathisia and/or tardive dyskinesia, in which the pharmacologically acceptable salt is (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

15

Additionally, the invention relates to the use of a pharmaceutical composition containing at least one compound of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of its biocompatible salts together with at least one solid, liquid or semiliquid excipient or adjunct for the treatment of extrapyramidal motoric adverse effects of neuroleptics.

20

25

The present invention relates to the use of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of tremor.

Tremor includes all types of tremors such as essential tremor, activated physiological tremor, cerebellar tremor or drug-induced tremor.

30

- 21 -

of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof are particularly useful for the treatment of essential tremor and/or drug-induced tremor.

5 Typical animal models utilize either genetic mutant animals or are models where tremor is induced by a pharmacological agent (for review: H. Wilms *et al.*, *Mov. Disord.*, 1999; 14: 557-571).

10 Typical genetic models in mutant animals are the Campus Syndrome in the Pietrain pig according to A. Richter *et al.* (*Exp. Neurology*, 1995; 134: 205-213) or the Weaver mutant mouse according to J.R. Simon and B. Ghetti (*Mol. Neurobiol.*, 1994; 9: 183-189). In the Campus Syndrome model, these mutant pigs show a high-frequency tremor when standing and during locomotion, but not while lying at rest. Assessment of tremor is made by
15 accelerometric recording. In the Weaver mutant mouse, degenerative cerebellar atrophy is found in association with tremor, gait instability, and toppling over the sides after a few steps. Gait disability and toppling result in dramatically reduced locomotor activity measured by the distance travelled and the time spent with ambulation in conventional activity cages.

20

(R)-(-)-2-[5-(4-fluoro-phenyl)-3-pyridyl-methyl-amino-methyl]-chromane or one of its pharmaceutically acceptable salts improved the Campus Syndrome in the Pietrain pig, *i.e.* reduced disabling tremor when standing and during locomotion, and enhanced locomotor activity in the Weaver
25 mutant mouse.

25

A typical animal model for drug-induced tremors is the oxotremorine-induced tremor (*e.g.* H. Hallberg and O. Almgren, *Acta Physiol. Scand.*, 1987; 129: 407-13; J.G. Clement and W.R. Dyck, *J. Pharmacol. Meth.*,
30 1989; 22: 25-36). Oxotremorine induces tremor which is measured by a

rating scale. (R)-(-)-2-[5-(4-fluoro-phenyl)-3-pyridyl-methyl-amino-methyl]-chromane or one of its pharmaceutically acceptable salt inhibited oxotremorine-induced tremors.

- 5 A preferred salt of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane is (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

10 Therefore the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of tremors, in particular of essential tremors and/or drug-induced tremors, in which the pharmacologically acceptable salt is (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

- 15 Additionally, the invention relates to the use of a pharmaceutical composition containing at least one compound of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of its biocompatible salts together with at least one solid, liquid or semiliquid excipient or adjunct for the treatment of tremor.

20

The present invention relates to the use of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal movement disorders chosen from the group of Gilles de la

25 Tourette syndrome, ballism, myoclonus, restless legs syndrome or Wilson's disease.

- A typical animal model for myoclonus is myoclonus induced by an acute hypoxic episode according to D.D. Truong *et al.*, *Mov. Disord.*, 1994; 9: 201-206). In this model of posthypoxic myoclonus, rats undergo a cardiac
- 30

- 23 -

arrest for 8 minutes and are resuscitated thereafter. Myoclonic jerks occur spontaneously but can be provoked by auditory stimulation, too, worsening over the days following cardiac arrest. (R)-(-)-2-[5-(4-fluoro-phenyl)-3-pyridyl-methyl-amino-methyl]-chromane or one of its pharmacologically acceptable salts dose-dependently reduced the number of spontaneous and auditory-evoked myoclonic jerks.

A preferred salt of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane is (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

Therefore the invention relates to the use for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal movement disorders chosen from the group of Gilles de la Tourette syndrome, ballism, myoclonus, restless legs syndrome or Wilson's disease in which the pharmacologically acceptable salt is (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane hydrochloride.

Additionally, the invention relates to the use of a pharmaceutical composition containing at least one compound of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or one of its biocompatible salts together with at least one solid, liquid or semiliquid excipient or adjunct for the treatment of extrapyramidal movement disorders chosen from the group of Gilles de la Tourette syndrome, ballism, myoclonus, restless legs syndrome or Wilson's disease.

The extrapyramidal movement disorders such as Steele Richardson syndrome, cortico-basal degeneration, olivo-ponto cerebellar atrophy, Shy Drager syndrome, minor chorea, chorea of pregnancy, writer's cramp, blepharospasm, Meige syndrome, dopa-sensitive dystonia, Gilles d la

- 24 -

Tourette syndrome, ballism, myoclonus, restless legs syndrome, and Wilson's disease) are not frequent enough to perform regular double-blind trials. However, the medical need in this field is pressing since no sufficient therapies are available so far.

- 5 Therefore, open-label observations in few selected patients are an adequate method to demonstrate the efficacy of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof.
- 10 All the pharmaceutical preparations used for the treatment of extrapyramidal movement disorders and/or for the treatment of dopaminomimetic adverse effects of conventional anti-parkinson drugs in extrapyramidal movement disorders can be used as pharmaceuticals in human or veterinary medicine.
- 15 Suitable excipients are organic or inorganic substances which are suitable for enteral (e.g. oral), parenteral or topical administration and which do not react with (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane and/or one of its biocompatible salts, for example water, vegetable oils, benzyl alcohols, alkylene glycols, polyethylene glycols,
- 20 glycerol triacetate, gelatine, carbohydrates such as lactose or starch, magnesium stearate, talc, petroleum jelly. Forms which are used for oral administration are, in particular, tablets, pills, sugar-coated tablets, capsules, powders, granules, syrups, liquids or drops, forms for rectal administration are, in particular suppositories, forms for parenteral
- 25 administration are, in particular, solvents, preferably oily or aqueous solutions, furthermore suspensions, emulsions or implants, and forms for topical administration are transdermal plasters, ointments, creams or powders. 1-[4-(5-cyanoindol-3-yl)butyl]-4-(2-carbamoyl-benzofuran-5-yl)-piperazine and/or one of its pharmaceutically acceptable salts may also be
- 30 lyophilized and the resulting lyophilisates used for example for the

- 25 -

preparation of injectable products. The abovementioned preparations can be in sterilized form and/or comprise auxiliaries such as glidants, preservatives, stabilizers and/or wetting agents, emulsifiers, salts for modifying the osmotic pressure, buffer substances, colourings, flavourings and/or other active ingredients, e.g. one or more vitamins.

Preparations may, if desired, be designed to give slow release of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a biocompatible salt thereof.

The examples which follow relate to pharmaceutical products:

Example A: Vials

A solution of 100 g of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof and 5 g of disodium hydrogen phosphate in 3 l of twice-distilled water is brought to pH 6.5 with 2N hydrochloric acid, filter-sterilized, filled into vials, lyophilized under sterile conditions and sealed in sterile form. Each vial comprises 5 mg of active ingredient.

Example B: Suppositories

A mixture of 20 g of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof is melted with 100 g of soya lecithin and 1400 g of cocoa butter, and the mixture is poured into moulds and left to cool. Each suppository comprises 20 mg of active ingredient.

Example C: Solution

A solution is prepared from 1 g of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, 9.38 g of $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28.48 g of $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ and 0.1 g of

benzalkonium chloride in 940 ml of twice-distilled water. The pH is brought to 6.8, and the solution is made up to 1 l and sterilized by irradiation. This solution can be used in the form of eyedrops.

5 Example D: Ointment

500 mg of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof are mixed with 99.5 g of petroleum jelly under aseptic conditions.

10 Example E: Tablets

A mixture of 1 kg of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, 4 kg of lactose, 1.2 kg of potato starch, 0.2 kg of talc and 0.1 kg of magnesium stearate is tableted in the customary manner in such a way that each tablet
15 comprises 10 mg of active ingredient.

Example F: Sugar-coated tablets

A mixture is tableted analogously to Example E, and the tablets are subsequently coated in the customary manner with a coating of sucrose,
20 potato starch, talc, tragacanth and colouring.

Example G: capsules

2 kg of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof are filled into hard
25 gelatin capsules in the customary manner so that each capsule comprises 20 mg of the active ingredient.

Example H: Ampoules

A solution of 1 kg of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof in 60 l
30

- 27 -

of twice-distilled water is filter-sterilized, filled into ampoules, lyophilized under sterile conditions and sealed in sterile form. Each ampoule comprises 10 mg of active ingredient.

5 Example I: Spray for Inhalation

14 g of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethyl-aminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof are dissolved in 10 l of isotonic NaCl solution, and the solution is filled into commercially available pump-operated spray containers. The solution can be sprayed
10 into mouth or nose. One actuation (approximately 0.1 ml) corresponds to a dose of approximately 0.14 mg.

15

20

25

30

EPO - Munich
67
10. März 2000

73

Patent Claims

1. Use of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-
chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture
of a medicament for the treatment of extrapyramidal movement disorders..

2. Use of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-
chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture
of a medicament for the treatment of dopaminomimetic adverse effects of
conventional anti-parkinson drugs in idiopathic Parkinson's disease.

3. Use of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-
chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture
of a medicament for the treatment of idiopathic Parkinson's disease.

4. Use of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-
chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture
of a medicament for the treatment of dopaminomimetic adverse effects of
conventional anti-parkinson drugs in Parkinson's syndromes.

5. Use of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-
chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture
of a medicament for the treatment of Parkinsons syndromes.

6. Use of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-
chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture
of a medicament for the treatment of dyskinetic and choreatic syndromes.

- 29 -

7. Use of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of dystonic syndromes.

5 8. Use of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal motoric adverse effects of neuroleptics.

10 9. Use of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of tremor.

15 10. Use of (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal movement disorders chosen from the group of Gilles de la Tourette syndrome, ballism, myoclonus, restless legs syndrome or Wilson's disease.

20

25

30

EPO - Munich
67
10. März 2000

74

Abstract

(R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane or a physiologically acceptable salt thereof is used for the manufacture of a medicament for the treatment of extrapyramidal movement disorders and/or dopaminomimetic adverse effects in extrapyramidal movement disorders. A preferred salt is (R)-(-)-2-[5-(4-fluorophenyl)-3-pyridylmethylaminomethyl]-chromane hydrochloride.

10

15

20

25

30

28
75

Se traduce la carátula, y las reivindicaciones anexas a una copia de la solicitud de patente europea Nº 00104531.9, escrita en Inglés.

A N E X O S

OFICINA DE PATENTES EUROPEA

Certificado

Los documentos adjuntos son copias exactas de la solicitud de patente europea descrita en la siguiente página, como fue presentada originalmente.

Solicitud de patente Nº 00104531.9

Por el Presidente de la Oficina de Patentes Europea
(firmado ilegible)

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

La Haya, 05 de diciembre de 2000

297
76

OFICINA DE PATENTES EUROPEA

Página 2 del certificado

Solicitud Nº: 00104531.9 ✓

Fecha de presentación 10/03/00. ✓

Solicitante(s):

MERCK PATENT GmbH

64293 Darmstadt

ALEMANIA

Título del invento: Nuevo uso del (R)-(-)-2-5-(4-fluorofenil)-3-piridilmetilaminometil-cromano y sus sales fisiológicamente aceptables

Prioridades reivindicadas

País:

Fecha:

Solicitud Nº

Clasificación Internacional de Patentes:

Países contratantes designados en la fecha de presentación:

AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE

Observaciones:

REIVINDICACIONES

1 El uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piridil-
metilaminometil]-cromano o de una sal del mismo aceptable
para uso fisiológico para la fabricación de un medicamento
5 para el tratamiento de las afecciones extrapiramidales en
el movimiento.

2 El uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piri-
dilmetilaminometil]-cromano o de una sal del mismo
aceptable para uso fisiológico para la fabricación de un
10 medicamento para el tratamiento de los efectos colaterales
adversos de las drogas contra el Parkinson en la
enfermedad idiopática de Parkinson.

3 El uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piri-
dilmetilaminometil]-cromano o de una sal del mismo
15 aceptable para uso fisiológico para la fabricación de un
medicamento para el tratamiento de la enfermedad
idiopática de Parkinson.

4 El uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piri-
dilmetilaminometil]-cromano o de una sal del mismo
20 aceptable para uso fisiológico para la fabricación de un
medicamento para el tratamiento de los efectos colaterales
adversos de las drogas contra el Parkinson en los
síndromes de Parkinson.

5 El uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piri-
25 dilmetilaminometil]-cromano o de una sal del mismo

aceptable para uso fisiológico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los síndromes de Parkinson.

6 El uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piri-
5 dilmetilaminometil]-cromano o de una sal del mismo
aceptable para uso fisiológico para la fabricación de un
medicamento para el tratamiento de los síndromes
discinéticos y coreáticos.

7 El uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piri-
10 dilmetilaminometil]-cromano o de una sal del mismo
aceptable para uso fisiológico para la fabricación de un
medicamento para el tratamiento de los síndromes
distónicos.

8 El uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-pi-ri-
15 dilmetilaminometil]-cromano o de una sal del mismo
aceptable para uso fisiológico para la fabricación de un
medicamento para el tratamiento de los síntomas
extrapiramidales inducidos por los neurolépticos.

9 El uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-piri-
20 dilmetilaminometil]-cromano o de una sal del mismo
aceptable para uso fisiológico para la fabricación de un
medicamento para el tratamiento de los temblores.

10 El uso de (R)-(-)-2-[5-(4-florofenil)-3-pi-ri-
dilmetilaminometil]-cromano o de una sal del mismo
25 aceptable para uso fisiológico para la fabricación de un

medicamento para el tratamiento de las afecciones extrapiramidales en el movimiento seleccionadas del grupo que consiste en el síndrome de Gilles de la Tourette, el balismo, el mioclonus, el síndrome de las piernas inquietas y la enfermedad de Wilson.



80

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y DEPARTAMENTO

Indicacion: 01019002 C2202003

Folios: 5-

Fecha (USD): 2001-03-12 16:40:36

Trucito: C22 PATENTES D 1 REGISTRO/ 111 PAGES: P.

Dependencia: 2320 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES

NIT: 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 1 - 8,331
FECHA : FEBRERO 12 DE 2001

C O P I A

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2855383	12/02/2001	19,947,680.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
	TOTAL :	356,640.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

C66 09266-801-028-0

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



81

Industria y Comercio**SUPERINTENDENCIA**

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicalización : 01019632

Fecha (C.R.): 2001-03-12 16:40:26

Trámite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTADO

Dependencia: 226 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 10,046
FECHA : FEBRERO 19 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2749329	19/02/2001	33,846,830.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
	TOTAL :	100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

C/O 09266 - 001 - 028 - 0.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Merck Patent Emb. H
Colo: 09266 801 028-0

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invención [X]
- Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fe
Indicaciones y aclaraciones
Se debe presentar en original y en copia
Se debe presentar en original y en copia
Se debe presentar en original y en copia

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-23-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

RC 83 86

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
EMILIO FERRERO
Apoderado

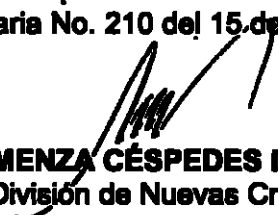
REFERENCIA:	Radicación No.	01-19802
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1340
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

03 MAYO 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia