



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-1545

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TÍTULO**

USO DE FENILETANOLAMINOTETRALINAS PARA PREPARAR

FARMACOS ANSIOLITICOS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE**

SANOVI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS 75013. FRANCIA

74. **APODERADO**

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

1

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 07-001545- -00000-0000
 Fee: 2007-01-09 16:49:07 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Tra: 11 PATENTEIYII
 Eve: 378 FASENACIONALI
 Act: 411 PRESENTACION
 Folios: 40

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
 PCT
 ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **SANOFI-AVENTIS**
 sociedad constituida y existente bajo las
 leyes de Francia.

Dirección: 174, avenue de France
 75013 Paris
 Francia

Domicilio: 75013 Paris
 Francia

IDENTIFICACIÓNC.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**
 Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
 Teléfono: 347 36 11
 Fax: 211 86 50
 E-mail: clientes@camvo.com
 Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. **Guy GRIEBEL**
 91 rue Boucicaut
 92260 Fontenay Aux Roses
 Francia

3. **Daniele CONSOLI**
 Via Feudo Grande 20
 95126 Catania
 Italia

5. **Vincenzo MICALE**
 Via Cavour 455,
 97019 Vittoria (Ragusa)
 Italia

2. **Filippo DRAGO**
 Via B. Del Bosco 7
 95030 S. Agata Li Battiati (Catania)
 Italia

4. **Carmen MAZZOLA**
 Via Cagliari 56
 95125 Catania
 Italia

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/007909Fecha: 05/07/2005Publicación Internacional No. WO 2006/005631 A1Fecha: 19/01/2006

6

Título (54)

**USO DE FENILETANOLAMINOTETRALINAS PARA PREPARAR FARMACOS
 ANSIOLITICOS**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/215

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

09 de julio de 2004

(31) Número de Solicitud

04291755.9

9

Comprobante de pago No.: 06-99.169**Fecha: 27 de diciembre de 2006**07- 1563 de enero de 2007

2

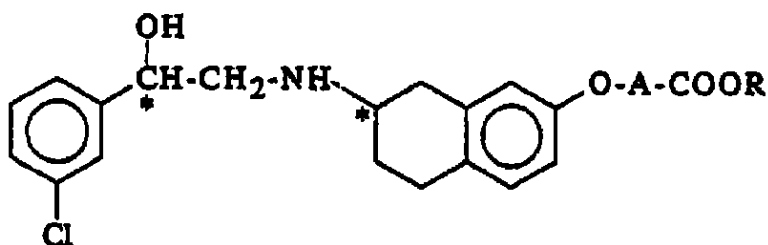
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ 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 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOPI-AVENTIS

domiciliado (s) en/of **174, avenue de France**

F-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent

application No. 05,057,645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, sumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, 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, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions, or observations, administrative or Court cancellation, nullity, injunctive orders, habeas corpus, writs for writ mandamus, the protection of trade secrets, industrial secrets, civil, penal, and administrative suits relating to those rights, actions, and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney; compromise, conciliate, admit

PAOLO MANUEL BARAJAS
NOTARIO (E)

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

por/by

Firma

Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. Markus Jacobi
apposée ci-dessus.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par *le kornia*

3. - agissant en qualité de *NOTAIRE*

4. - est revêtu du sceau de *la EUDF*

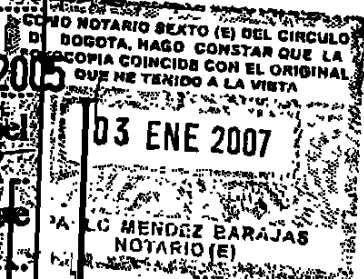
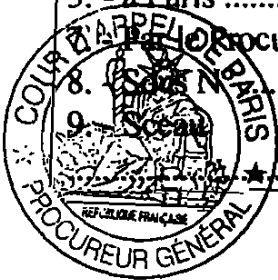
ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**

6. - Procureur Général près la Cour d'Appel

8. *81902/2005*

9. - Sceau Le signature



6

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

K. L. ASSOCIÉS

Notaires
20, rue de la Paix
75002 PARIS
Tél 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise 174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents
correspondants et les certifie.

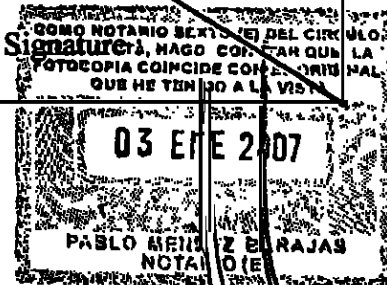
Etabli et signé à Paris
Le 20 / 06 / 05

Le Notaire
(signature – cachet)

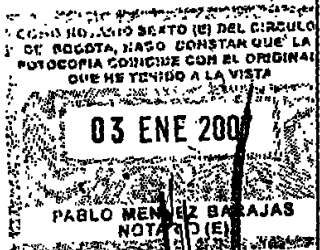


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1.	Pays :	
2.	Le présent acte public	
3.	a été signé par	
4.	agissant en qualité de	
4.	est revêtu du sceau/cachet de/du	
Attesté		
5.	à	6. le
7.	par	
8.	N°	
9.	Sceau/cachet :	10. Signature :



2

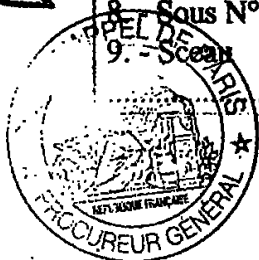


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par *M^r KORNIG*
3. - agissant en qualité de *Notaire*
4. - est revêtu du sceau de *son ETUDE*

ATTESTE **21 JUIN 2005**

5. - à Paris le
7. - Par le Procureur G^l près la Cour d'Appel
8. - Sous N° *71.903*
9. - Sceau Le signature



Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

LEGALIZACIONES

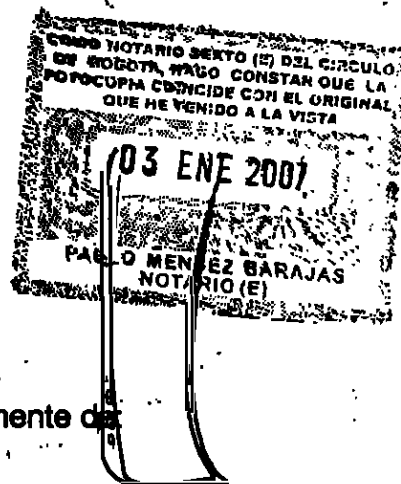
Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por SANOFI- AVENTIS, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

(Firma ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.

(Firma ilegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario
(Firma - sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Francesa

El presente Documento Público

2. Fue firmado por el Abogado Koenig

3. Quien actúa en calidad de NOTARIO

4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

5. En París

6. El 21 de junio de 2005

7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia

8. Bajo el Número 81903

9. Sello/Estampilla:

Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

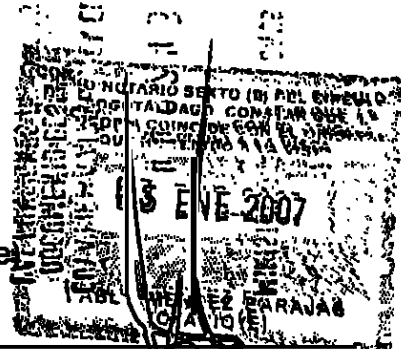
10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 B/S
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1118 DEL
JUEZ DE SE... 30
del Ministerio de Justicia



[Handwritten signature]

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
 BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIORES) FIR
 (A(S) PUESTA(S) POR Maria Eugenia Sant
 IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)
 ES(SON) AUTENTICA(S)
 SANTAFE DE BOGOTA 12 JUL 2005

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

luc
 JEFE DE LEGALIZACIONES
 SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES

449243

Juan Sant
 CUYA FIRMA APARECE EN EL
 DOCUMENTO DESEMPEÑA
 LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE
 BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA CONFORME CON EL ORIGINAL
 QUE ME TRAYO A LA VISTA
 03 ENE 2007
 PABLO MENDEZ BARAJAS
 NOTARIO (E)



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 January 2006 (19.01.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/005631 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/215,
A61P 25/18

(74) Agent: MONAIN, Patrice; SANOFI-AVENTIS, Direc-
tion Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 PARIS (FR).

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/007909

(22) International Filing Date: 5 July 2005 (05.07.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 04291755.9 9 July 2004 (09.07.2004) HP

(71) Applicant (for all designated States except US):
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 Avenue de France,
F-75013 PARIS (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DRAGO, Filippo
[IT/IT]; Via B. del Bosco 7, I-95030 AGATA LI BATTIATI
(CATANIA) (IT). CONSOLI, Daniele [IT/IT]; Via Fendo
Grande 20, I-95126 CATANIA (IT). MAZZOLA, Car-
men [IT/IT]; Via Cagliari 56, I-95125 CATANIA (IT). MI-
CALE, Vincenzo [IT/IT]; Via Cavour 455, I-97019 VIT-
TORIA (RAGUSA) (IT). GRIEBEL, Guy [FR/FR]; 91
rue Boucicaut, F-92260 FONTENAY AUX ROSES (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

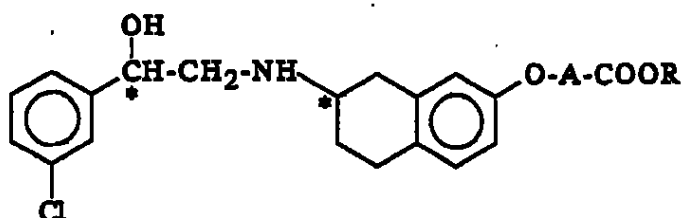
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KB, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: USE OF PHENYLETHANOLAMINOTETRALINES FOR PREPARING ANXIOLYTIC DRUGS



(I) (57) Abstract: Use of at least one
phenylethanolaminotetraline of general
formula (I): wherein A represents a
(C1-C4)alkylene group, and R is hydrogen
or a (C1-C4)alkyl group, or one of its
pharmaceutically acceptable salts, for the
preparation of a drug for treating anxiety
disorders.

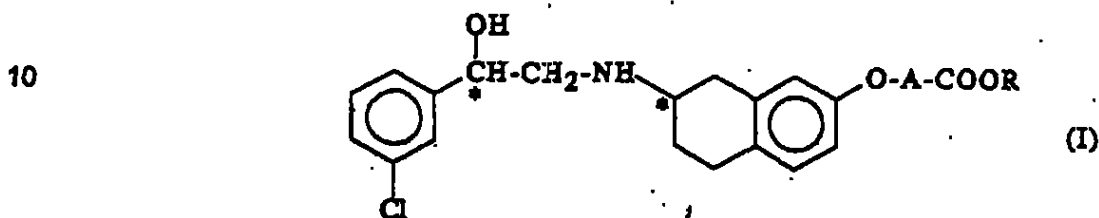
WO 2006/005631 A1

Use of phenylethanaminotetralines for preparing anxiolytic drugs

The present invention concerns the use of some phenylethanaminotetralines for preparing drugs, intended to the treatment of anxiety.

5

An object of the present invention is the use of at least one phenylethanaminotetraline of general formula (I):



15 wherein:

A represents a (C₁-C₄)alkylene group, and

R is hydrogen or a (C₁-C₄)alkyl group,

or one of its pharmaceutically acceptable salts,

for the preparation of a drug for treating anxiety disorders.

20

Compounds of general formula (I) are useful for the preparation of a drug for treating anxiety disorders such as generalized anxiety, panic, acute and posttraumatic stress, social anxiety, and obsessive compulsive disorders.

25 Another object of the invention is a method for treating anxiety, which comprises administering to a mammal a therapeutically effective amount of at least one phenylethanaminotetraline derivative of general formula (I).

The preparation and the characteristics of phenylethanaminotetralines according to the invention, have been described in documents EP 0 211 721, EP 0 303 545, EP 0 303 546 and EP 0 626 367. Their preparation and their activity with respect to intestinal motricity were disclosed in EP 0 303 546. A new crystalline form (referred as II (or B) form) of ethyl [(7S) 7-[(2R) 2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethylamino]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yloxy]-acetate hydrochloride (this compound was disclosed in EP 30 0 303 546, Example 12), has recently been found (WO 03/002510).

35 Additionally, it was shown that phenylethanaminotetralines according to the invention were therapeutically interesting as antidepressant agents (EP 0 489 640, and Simiand et

2

al, *Eur. J. Pharmacol.*, (1992), 219, p. 193-201).

It has now been found that the compounds of general formula (I) are therapeutically very interesting as anxiolytic agents.

5

The anxiolytic properties of the compounds of general formula (I) have been investigated by means of a set of tests in animals conventionally employed in pharmacology and generally considered predictive of anxiolytic activity in man (Griebel et al., *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, (2002), 301(1), p. 333-345; Gipsen et al.,
10 (1975), *Life Sci.*, 17, p. 645-652; and Salomé et al., Sanofi-Synthelabo Research, CNS Department, Bagneux, France: presentation at the 5th Congress on stress, London, UK, June 18-19, 2004, n°310). More particularly, compounds of general formula (I) have been tested in the following tests:

- 15 - the Novelty Induced Grooming Test in rats,
- the Elevated Plus Maze test in rats,
- the Ultrasonic Vocalization test in rats,
- the Punished Drinking test in rats,
- the Social Interaction test in gerbils,
- 20 - the Mouse Defense test Battery,

Possible behavioural or locomotor activity modifications following administration of compounds according to the invention have been evaluated. Compounds according to the invention were tested at a dosage comprised in the range of 0.3 to 50 mg/kg. Data
25 were analyzed with one-way analysis of variance (ANOVA).

These tests illustrate anxiolytic-like effects of compounds according to the invention. However, the demonstration of anxiolytic-like effects is not limited to them only.

30 **1) The Novelty Induced Grooming test**
(Gipsen et al., (1975), *ibid.*)

Male rats of the Wistar strain (purchased from Morini, Italy) weighing from 200 to 220 g were used throughout this test. All animals were gently manipulated by
35 experienced facilities' handlers, avoiding any environmental or physical stress. Compounds according to the invention to be tested were injected intraperitoneally (i.p.) to a group of rats at a dosage 10 mg/kg. Control animals received i.p. the same volume of the vehicle (i.e., physiological saline). Rats received only one injection of a standard volume of 1 mL solution with a 23-gauge stainless steel

3/

needle of 31-millimetre length (drug or vehicle), 30 minutes prior to the behavioural procedures. The animals were randomly assigned to any treatment group and were used only once.

Novelty-Induced grooming behaviour was observed between 15 and 18 hours, under the same environmental conditions according to the method described in Drago et al., (1980), *Eur. J. Pharmacol.*, **65**, p. 457, 458.

Rats were placed individually into plexiglas boxes (24x12x24 cm) in a low noise room. After a minute of adaptation, the behaviour of the rats was sampled every 15 seconds, and the occurrence of grooming was recorded in a session of 30 minutes. The occurrence of the following single elements of grooming was scored as grooming: washing (i.e., vibrating movements of the fore paws in front of the snout and licking of the same paws leading to a series of strokes along the snout and semicircular movements over the top of the head), scratching (that is scratching of the body by one of the limbs), licking (that is licking of the body fur, limbs and tail), and genital grooming (that is licking of genital area). Grooming behaviour of all animals was recorded on a tape using a video-camera (Hitachi Videocam) and then replayed and scored by two independent observers. The mean score of the two observations was used for the statistical analysis.

20 Results:

Number of grooming episodes:

Control rats show a number of grooming episodes of 37 (± 3.61), whereas the number of grooming episodes for rats treated with a compound according to the present invention, ethyl [(7S) 7-[(2R) 2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethylamino]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yloxy]-acetate hydrochloride (named compound A in the present invention) at 10 mg/kg, is 17.71 (± 5.91).

Rats treated with compound A show a considerable decrease in grooming score, thus demonstrating that they better and more quickly adapt themselves to an environmental stress than control rats, thus exhibiting an anxiolytic-like profile.

2) The Elevated Plus Maze test

(Pellow S. et al., *Journal of Neuroscience Methods*, (1985), **14**(3), p.149-67)

35 The animals, their preparation and the i.p. dosage of compound to be tested are the same as those described in the Novelty Induced Grooming test.

The apparatus consisted of a plus-shaped maze, elevated of 50 centimetres from the floor, with two opposite open arms (50x10 cm) crossed at right angles by two arms of the same dimensions, but enclosed by 40-centimetre high walls with an open roof. In

addition, a 1-centimetre high edge made of plexiglas surrounded the open arms to avoid falls. Illumination measured at the centre of the maze was 40 lux. After treatment, the animal was placed at the centre of the plus maze with its nose in the direction of one of the closed arms, and observed for 5 minutes, according to the following parameters:

5 number of entries in the open and closed arms (this parameter can also be expressed by means of percentage of entries in the open arms), and time of presence in each of them (this parameter can also be expressed by means of percentage of time stayed in the open arms. The time of presence measures the time spent by the animal in the open and closed arms. The animals were divided into four groups with 7 animals per group.

10

Results

The following parameters have been evaluated.

Number of entries in the open arms:

- 15 Control rats show a mean number of 4 entries into the open arms, which represents 40% of total entries. Treatment with compound A at 10 mg/kg significantly increased the mean number (to 7) and the percentage (to 50 %) of entries into the open arms.

Time spent by the animal in the open arms:

Control rats spent a mean time of 78 seconds in the open arms (32 % of the time). Both these parameters were significantly increased (to a mean of 98 seconds and 42% of the time) in rats treated with compound A at 10 mg/kg.

- 25 Compound A reduces the animal's aversion to the open arms and promotes the exploration thereof, thus exhibiting an anxiolytic-like effect.

3) The Ultrasonic Vocalizations (USVs) test

(Molewijk et al., *Psychopharmacology*, (1996), 128, p. 31-38)

30

The animals, their preparation and the i.p. dosage of compound to be tested are the same as those described in the Novelty Induced Grooming test.

- This test consists of two different sessions: training and testing sessions. In the training procedure, all animals were trained for 2 days prior to testing. Training consisted of placing the animal in a standard operant chamber (ENV-018M, Med Associates, Georgia, VT) where shock could be delivered from a programmable shocker (Model ENV-413, Med Associates) and where it is equipped with an ultrasonic detector (Mini-3 Bat Detector, Ultra Sound Advice, UK). On each of two consecutive days, all the animals
- 35

received 20 shocks (1 mA, 4 seconds) separated by a random interval that averaged 60 seconds and ranging from 30 to 90 seconds. Each shock was administered concurrently with a 4-Watt light and an acoustic tone (85 dB, 4 s). The chamber was dark between each shock presentation.

- 5 On the day following training, animals were administered 10 mg/kg of compound A and placed in the operant apparatus for testing. This test consisted of 20 individual 4-second presentations of the acoustic tone and the 4-Watt light presented according to a random interval that averaged 60 seconds (30-90 seconds). USVs (18-22 KHz) were recorded over the intertrial interval and were expressed as a sum of total time spent vocalizing for
10 each animal. No shocks were administered on the test day.

Results

Conditioned USVs:

- 15 Control rats show conditioned USVs of more than 210 seconds duration. In comparison, rats treated with compound A at 10 mg/kg exhibited fewer than 120 seconds of USVs, i.e. an almost 50% decrease.
Thus, compound A reduces the amount of vocalizations in the ultrasonic range, which is characteristic of an anxiolytic-like effect.

20

4) The Punished Drinking test

(Griebel et al., (2002), *ibid.*)

- Male Sprague-Dawley and Wistar rats (Iffa Credo, L'Arbresle, and Charles River, Saint-
25 Aubin-lès-Elbeuf, France), weighing 180 to 250 g were used. Experiments were performed 30 minutes after i.p. injection of 10 mg/kg of the drug or vehicle.

- The procedure was a modification of the technique described by Vogel et al., *Psychopharmacologia*, (1971), 21, p. 1-7. At the beginning of the experiment, rats,
30 deprived of water but not of food for 48 hours prior to testing, were placed in cages (32 x 25 x 30 cm) with a stainless steel grid floor. Each cage was placed in sound-attenuated boxes that were well ventilated and contained a drinking tube connected to an external 50 mL burette filled with tap water. Trials were started only after the animal's tongue entered in contact with the drinking tube for the first time. An electric shock (0.6 mA/500
35 ms) was delivered to the tongue after every twenty licks. The number of shocks was recorded automatically during a 5-minute period. Subsequent comparisons between treatment groups and control were carried out using Dunnett's t-test.

Results:

8

Number of shocks:

The number of shocks is 10 for control rats, whereas the administration of compound A at 10 mg/kg significantly increased punished responding to 30 shocks.

- 5 Compound A increases the rate of responding suppressed by punishment, thus exhibiting an anxiolytic-like activity.

5) The Social Interaction test

(Salomé et al., Sanofi-Synthelabo Research, CNS Department, Bagneux, France,

10 *ibid.*)

Male Mongolian gerbils (7-week old, 50-60 g, CERJ, France) were used. Experiments were performed 1 hour after *per os* (p.o.) administration of 10 mg/kg of the drug or vehicle.

- 15 The procedure was based on that described initially by File et al., *Brain Res.*, (2001), 888, p. 311-313. Testing lasting two days. On day 1, gerbils were placed individually in a plastic box (30×30×20 cm) under high light conditions (300 lux) for a 10-minute free-exploration period to familiarize with the apparatus. Twenty-four hours later, two gerbils of the same weight but unfamiliar to each other were placed together in the box they had
- 20 previously explored for a 4 minute 30 seconds observation period. Interaction time (sniffing, chasing, grooming the partner) was recorded manually for each pair of gerbils. Locomotor activity (distance travelled in centimetres) was measured with an automated tracking system (Ethovision, Noldus).

25 **Results:**

Social Interaction time:

- Control Gerbils show an interaction time of 30 seconds, whereas gerbils treated with compound A at 10 mg/kg exhibit significant increases in social interaction up to 70
- 30 seconds.

Compound A produces significant increases of social interaction, thus exhibiting an anxiolytic-like activity .

35 **6) The Mouse Defense test Battery**

(Griebel et al., (2002), *ibid.*)

Male OF1 mice weighing 17 to 32 g were supplied by Charles River, Iffa Credo or Janvier (Le Genest, France). Experiments were performed 1 hour after p.o. administration of 0.3

16

mg/kg or 3 mg/kg of the drug or vehicle.

The test was conducted in an oval runway as described (Griebel et al., 1997), 23, p. 19-31). Tested mice were submitted to a 3-minute familiarization period sixty minutes after
5 p.o. administration of compound A.

(a) The rat avoidance test / flight:

Immediately after the 3-minute familiarization period, the experimenter introduced a hand-held dead rat (killed by CO₂ Inhalation just before the beginning of the experiment)
10 five times at one end of the runway. The following parameter was recorded: avoidance distance (cm).

(b) Risk Assessment/Chase test:

The rat was then brought up to the subject at a speed of approximately 2 m/s. A constant
15 distance of 2 meters separated the rat and the subject when the former was introduced in the runway. The following parameter was recorded: number of stops (pauses in movement). The rat was removed after the chase was completed.

(c) Defensive Aggression/Straight alley:

20 By the closing of two doors (60 cm distant from each other), the runway was then converted to a straight alley in which the subject was constrained. The experimenter brought the rat up to contact the subject in the straight alley. Approaches were directed quickly (within 1 second) to the subject's head. For each such contact, bites by the subjects were recorded.

25

Results:

(a) Avoidance distance:

Control mice show an avoidance distance of 120 cm, compared to mice treated with
30 compound A at 3 mg/kg, which show an avoidance distance of 75 cm.
Compound A produces a decrease of the avoidance distance, thus demonstrating an anxiolytic-like effect.

(b) Number of stops

35 Control mice show 9 stops, compared to mice treated with compound A at 3 mg/kg, which show 6 stops.
Compound A produces a decrease of the number of stops, thus demonstrating an anxiolytic-like effect.

(c) Number of bites:

Control mice bite the rat about 2.75 times. In comparison, mice treated with compound A at 0.3 mg/kg, bite the rat about 1.3 times.

Compound A produces a decrease of the number of defensive bites, which is
5 characteristic of an anxiolytic-like activity.

Another object of the present invention is a method of treatment of anxiety which comprises administering to a mammal an anxiolytic effective dose of at least one compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10

As used herein, the term pharmaceutically acceptable salts includes the acid addition salts of pharmaceutically acceptable mineral or organic acids as well as the salts of the compounds of formula (I) wherein R is hydrogen with mineral bases, preferably those with alkali metals such as sodium or potassium, or with pharmaceutically acceptable
15 organic bases.

Among the salts of the compounds of general formula (I), there may be cited hydrochloric acid, hydrobromic acid, acetic acid, formic acid, propionic acid, oxalic acid, fumaric acid, maleic acid, succinic acid, benzoic acid, cinnamic acid, mandelic acid, citric acid, malic acid, tartaric acid, aspartic acid, glutamic acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic
20 acid, p-toluenesulfonic acid, and the like.

The hydrochloride is a preferred acid addition salt used according to the present invention.

In the above formula (I), the two asymmetric carbons are marked by an asterisk. All the compounds of formula (I) may therefore exist in at least four isomeric forms [(R,R), (R,S),
25 (S,S), and (S,R)].

The optically pure isomers, as well any mixture of two, three, or all four isomers, in any proportion, may be employed according to the present invention.

An additional chiral center may be present in the radical A. Analogously, the stereoisomers derived from such additional chiral center and their mixtures may be
30 employed according to the present invention. It is however understood that, as often happens when dealing with pharmaceutically active compounds possessing one or more chiral centers, the different stereoisomers may have different activity levels. If desired, the person skilled in the art may, on the basis of the indications given in the present application and his own experience, choose from the different stereoisomers of formula
35 (I) the compound or compounds which are therapeutically most interesting.

A crystalline form of a phenylethanolamine, ethyl [(7S) 7-[(2R) 2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethylamino]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yloxy]-acetate hydrochloride may be employed according to the present invention. In a particularly preferred embodiment, crystalline II form (or B form) of ethyl [(7S) 7-[(2R) 2-(3-chlorophenyl)-2-

18

6

hydroxyethylamino]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yloxy]-acetate hydrochloride may be used.

For the treatment of anxiety, the compounds of general formula I may be administered orally, sublingually, transdermally, rectally, subcutaneously, intramuscularly, or intravenously.

The amount of active principle to be administered will depend, as usual, on the nature and severity of the pathological conditions to be treated as well as on the weight of the patient and the administration route.

In human beings the daily dosage typically varies between 0.1 and 30 mg/kg of body weight, and preferably between 1 and 10 mg/kg of body weight. Said daily dosage is generally subdivided in 2, 3, or 4 administrations.

Preferably, for the treatment of anxiety, the active principles (the compounds of general formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts) are formulated in oral unit dosage forms containing from 10 to 800 mg and more preferably from 100 to 400 mg of active principle in admixture with a pharmaceutical vehicle. Unit dosage forms suitable for oral administration include tablets, capsules, powders, granules, and solutions or suspensions for oral use.

When a solid composition is prepared in the form of tablets, the main active ingredient is mixed with a pharmaceutical carrier such as gelatine, starch, lactose, magnesium stearate, talc, arabic gum, and the like. The tablets may be coated with sucrose or other appropriate materials or they may be treated so that their activity is extended or delayed and they continuously release a predetermined amount of active ingredient.

A preparation in the form of capsules is obtained by mixing the active ingredient with a diluent and filling the obtained mixture in soft or hard capsules. A preparation in the form of a syrup or elixir or for the administration in drops, may contain the active ingredient jointly with a sweetening agent, possibly a caloric, methylparaben and propylparaben as antiseptics, a flavoring agent and an appropriate dye. Water-dispersible powders or granules may contain the active principle mixed with dispersing agents, wetting agents or suspending agents such as polyvinylpyrrolidone and the like, and with sweetening or flavouring agents as well.

For rectal administration, suppositories can be employed which are prepared with vehicles melting at rectal temperature, such as cocoa butter or polyethyleneglycols.

For sublingual administration microtablets or microcapsules can be prepared which, placed under the tongue, will rapidly dissolve. These compositions will generally contain the active ingredient in admixture with wetting and/or dispersing agents and optionally with absorption enhancers.

For transdermal administration, the use of polymeric diffusion matrices for the continuous and preferably sustained release of the active principle can be devised as well as the use

of the active principle as a microemulsion with excipients adapted for contact with the skin.

For parenteral administration, aqueous suspensions, isotonic saline solutions, or sterile injectable solutions are used which contain pharmaceutically compatible dispersing
5 and/or wetting agents, for example propylene glycol or butyleneglycol.

The active principle of formula (I) may also be formulated in the form of microcapsules, possibly with one or more carriers or additives.

The active principle of general formula (I) may be administered as the free base or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as such or complexed with a cyclodextrine, or
10 even in admixture with or associated to other active principles.

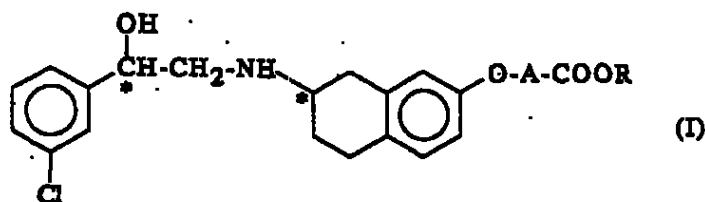
20

11

Claims

1. Use of at least one compound of general formula (I):

5



10

wherein:

A represents a (C₁-C₄)alkylene group, and

R stands for a hydrogen atom or a (C₁-C₄)alkyl group,

15 or one of its pharmaceutically acceptable salts,
for the preparation of a drug for treating anxiety.

2. Use according to claim 1, in which A represents a methylene or isopropylidene group.

20 3. Use according to any one of claims 1 or 2, characterized in that the carbon atom linked to the hydroxy group has absolute configuration (R).

4. Use according to any one of claim 1 to 3, characterized in that R is methyl or ethyl.

25 5. Use according to claim 4, characterized in that the compound of formula (I) is ethyl [(7S) 7-[(2R) 2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethylamino]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2yloxy]-acetate hydrochloride.

6. Use according to claim 5, characterized in that the compound of formula (I) is ethyl
30 [(7S) 7-[(2R) 2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethylamino]-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2yloxy]-acetate hydrochloride in crystalline II form.

7. A method for treating or preventing anxiety, which comprises administering to a mammal a therapeutically effective daily dosage of at least one
35 phenylethanolaminotetraline derivative of general formula (I) or one of its pharmaceutically acceptable salts.

8. A method according to claim 7, wherein said effective daily dosage is comprised between 0.1 to 30 mg/kg body weight.

9. A method according to any one of claims 7 or 8, wherein said effective daily dosage is comprised between 1 to 10 mg/kg.

0039
22

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de publicación internacional
19 Enero 2006 (19.01.2006)

PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2006/005631 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/215 A61P 25/18
- (21) Número de solicitud internacional: PCT/EP2005/007909
- (22) Fecha de presentación internacional: 5 Julio 2005 (05.07.2005)
- (25) Idioma de la presentación: Inglés
- (26) Idioma de la publicación: Inglés
- (30) Datos de prioridad: 04291755.9 9 Julio 2004 (09.07.2004) EP
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto EE.UU.): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, Avenue de France, 75013 Paris (FR).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.): DRAGO, Filippo [IT/IT]; Via B. del Bosco 7, I-95030 AGATA LI BATTIATI (CATANIA) (IT). CONSOLI, Daniele [IT/IT]; Via Feudo Grande 20, I-95126 CATANIA (IT). MAZZOLA, Carmen [IT/IT]; Via Cagliari 56, I-95125 CATANIA (IT). MICALE, Vincenzo [IT/IT]; Via Cavour 455, I-97019 VITTORIA (RAGUSA) (IT). GRIEBEL, Guy [FR/FR]; 91 rue Boucicaut, F-92260 FONTENAY AUX ROSES (FR).

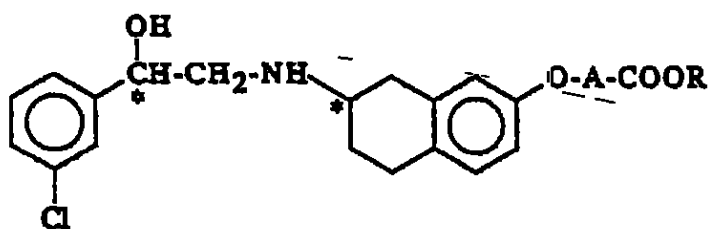
- (74) Agente : MONAIN, Patrice; SANOFI-AVENTIS, Direction Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 PARIS (FR).
- (81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- (84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
— Con informe de búsqueda internacional.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada índice regular del Boletín PCT.

(54) Título: USO DE FENILETANOLAMINOTETRALINAS PAA PREPARAR FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS

(I)



(57) Resumen: Uso de la menos una feniletanolaminotetralina de fórmula general (I): en la que A representa un grupo alquileo(C1-C4) y R es hidrógeno o un grupo alquilo(C1-C4) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un fármaco para tratar trastornos de ansiedad.

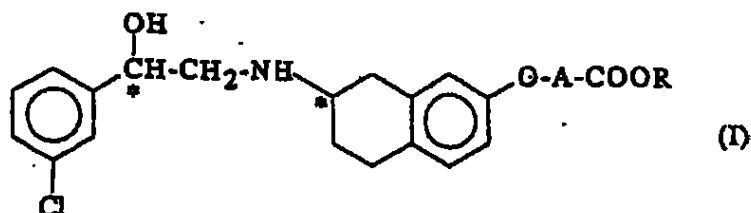
WO 2006/005631 A1

23

Uso de feniletanolaminotetralinas para preparar fármacos ansiolíticos

La presente invención se refiere al uso de algunas feniletanolaminotetralinas para preparar fármacos, dirigidos al tratamiento de la ansiedad.

Un objeto de la presente invención es el uso de al menos una
5 feniletanolaminotetralina de fórmula general (I):



en la que:

A representa un grupo alquileo (C_1-C_4), y

R es hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4),

10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

para la preparación de un fármaco para tratar los trastornos de ansiedad.

Los compuestos de fórmula general (I) son útiles para la preparación de un fármaco para tratar los trastornos de ansiedad tales como ansiedad generalizada, pánico, estrés post-traumático agudo, ansiedad social y trastornos obsesivo-
15 compulsivos.

Otro objeto de la invención es un método para tratar la ansiedad, que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un derivado de feniletanolaminotetralina de fórmula general (I).

La preparación y las características de las feniletanolaminotetralinas según la
20 invención se han descrito en los documentos EP 0 211 721, EP 0 303 545, EP 0 303 546 y EP 0 626 367. Su preparación y su actividad con relación a la motricidad intestinal se han descrito en el documento EP 0 303 546. Se ha encontrado recientemente (WO 03/002510) una nueva forma cristalina (referida como forma II (o B)) de hidrocloreuro de [(7S) 7-[(2R) 2-(3-clorofenil)-2-hidroxietilamino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxil]-acetato de etilo (este compuesto se describió en el
25 documento EP 0 303 546, Ejemplo 12).

Adicionalmente, se ha mostrado que las feniletanolaminotetralinas según la invención eran terapéuticamente interesantes como agentes antidepresivos (EP 0 489 640 y Simiand et al, *Eur. J. Pharmacol.*, (1992), 219, p. 193-201).

30 Se ha encontrado ahora que los compuestos de fórmula general (I) son muy interesantes terapéuticamente como agentes ansiolíticos.

Las propiedades ansiolíticas de los compuestos de fórmula general (I) se han investigado mediante un conjunto de ensayos en animales empleados convencionalmente en farmacología considerados generalmente predictivos de actividad ansiolítica en el hombre (Griebel et al., *The Journal de Pharmacology Experimental Therapeutics*, (2002), 301(1), p. 333-345; Gipsen et al., (1975), *Life Sci.*, 17, p. 645-652; y Salome et al., Sanofi-Synthelabo Research, CNS Department, Bagneux, Francia: presentación en el 5º Congreso sobre estrés, Londres, GB, Junio 18-19, 2004, n°310). Más particularmente, los compuestos de fórmula general (I) se han ensayado en las siguientes pruebas:

- 10 - el ensayo de Aseo Inducido por Novedad en ratas,
- el ensayo en el Laberinto Elevado en ratas,
- el ensayo de Vocalización Ultrasónica en ratas,
- el ensayo de Castigo por Beber en Ratas,
- el ensayo de Interacción Social en Jerbos,
- 15 - la Batería de ensayos de Defensa del Ratón,

Se han evaluado las posibles modificaciones de comportamiento o actividad locomotora después de la administración de los compuestos según la invención. Los compuestos según la invención se ensayaron a una dosis comprendida en el intervalo de 0,3 a 50 mg/kg. Los datos se analizaron usando análisis de varianza de un factor (ANOVA).

Estos ensayos ilustraron los efectos de tipo ansiolítico de los compuestos según la invención. Sin embargo, la demostración de los efectos de tipo ansiolítico no está limitada solo a ellos.

1) El Ensayo de Aseo Inducido por Novedad

25 (Gipsen et al., (1975), *ibid.*)

Se usaron en este ensayo ratones machos de raza Wistar (adquiridos en Morini, Italia) que pesaban de 200 a 220 g. Todos los animales fueron manipulados cuidadosamente por personas experimentadas, evitando cualquier tensión medioambiental o física. Los compuestos según la invención a ensayar se inyectaron intraperitonealmente (i.p.) a un grupo de ratas a una dosis de 10 mg/kg. Los animales de control recibieron i.p. el mismo volumen del vehículo (es decir, solución salina fisiológica). Las ratas recibieron solo una inyección de un volumen estándar de 1 mL de disolución con una aguja de acero inoxidable de calibre 23 de 31 milímetros de longitud (fármaco o vehículo), 30 minutos antes de los procedimientos de comportamiento. Los

animales se asignaron aleatoriamente a algún grupo de tratamiento y se usaron solo una vez.

El comportamiento de aseo inducido por la novedad se observó entre 15 y 18 horas, en las mismas condiciones ambientales según el método descrito en Drago et al., (1980), *Eur. J. Pharmacol.*, 65, p. 457, 458.

Las ratas se colocaron individualmente en cajas de plexiglas (24x12x24 cm) en una habitación con pocos ruidos. Después de un minuto de adaptación, se muestreó el comportamiento de las ratas cada 15 segundos, y se registró la aparición del comportamiento de aseo en una sesión de 30 minutos. La aparición de los siguientes elementos aislados de aseo se registró como comportamiento de aseo: lavado (es decir, movimientos de vibración de las patas delanteras en la parte frontal del morro y lamido de las mismas patas que conduce a una serie de golpes en el morro y movimientos semicirculares sobre la parte superior de la cabeza), rascado (esto es, rascado del cuerpo con uno de los miembros), lamido (esto es, lamido de la piel del cuerpo, miembros y cola), y aseo genital (esto es, lamido del área genital). El comportamiento de aseo de todos los animales se registró en una cinta usando una video-cámara (Hitachi Videocam) y a continuación fue reproducida y puntuada por dos observadores independientes. La puntuación media de las dos observaciones se usó para el análisis estadístico.

Resultados:

Número de episodios de aseo:

Las ratas de control muestran un número de episodios de aseo de 37 ($\pm 3,61$), mientras que el número de episodios de aseo para las ratas tratadas con un compuesto según la presente invención, hidrocloreto de [(7S) 7-[(2R) 2-(3-clorofenil)-2-hidroxietilamino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2iloxi]-acetato de etilo (llamado compuesto A en la presente invención) a 10 mg/kg, es 17,71 ($\pm 5,91$).

Las ratas tratadas con el compuesto A mostraban una disminución considerable en la puntuación de aseo, demostrando así que se adaptan mejor y más rápidamente al estrés ambiental que las ratas de control, presentando así un perfil de tipo ansiolítico.

2) El Ensayo en el Laberinto Elevado

(Pellow S. et al., *Journal de Neuroscience Methods*, (1985), 14(3), p.149-67)

Los animales, su preparación y la dosis i.p. del compuesto a ensayar son las mismas que los descritos en el ensayo de Aseo Inducido por Novedad.

El aparato consistía en un laberinto de forma elevada, elevado 50 centímetros del suelo, con dos brazos abiertos opuestos (50x10 cm) cruzados en ángulo recto por

dos brazos de las mismas dimensiones, pero encerrados por paredes de 40 centímetros de alto con un techo abierto. Además, un borde de 1 centímetro de altura hecho de plexiglas rodeaba los brazos abiertos para evitar caídas. La iluminación medida en el centro del laberinto era de 40 lux. Después del tratamiento, el animal se colocó en el centro del laberinto elevado que es casi en la dirección de uno de los brazos cerrados, y se observó durante 5 minutos, de acuerdo con los siguientes parámetros: número de entradas en los brazos cerrados y abiertos (este parámetro puede expresarse también mediante el porcentaje de entradas en los brazos abiertos) y tiempo de permanencia en cada uno de ellos (este parámetro puede también expresarse mediante el porcentaje de tiempo de permanencia en los brazos abiertos). El tiempo de permanencia mide el tiempo que pasa el animal en los brazos abiertos y cerrados. Los animales se dividieron en cuatro grupos con 7 animales por grupo.

Resultados

Se han evaluado los parámetros siguientes.

15 **Número de entradas en los brazos abiertos:**

Las ratas de control muestran un número medio de 4 entradas en los brazos abiertos, que representa el 40% de las entradas totales. El tratamiento con el compuesto A a 10 mg/kg aumentaba significativamente el número medio (a 7) y el porcentaje (a 50 %) de entradas en los brazos abiertos.

20 **Tiempo pasado por el animal en los brazos abiertos:**

Las ratas de control pasaron un tiempo medio de 78 segundos en los brazos abiertos (32 % del tiempo). Ambos parámetros aumentaron significativamente (a un valor medio de 98 segundos y 42% del tiempo) en las ratas tratadas con el compuesto A a 10 mg/kg.

25 El compuesto A reduce la aversión del animal a los brazos abiertos y promueve su exploración, presentado así un efecto de tipo ansiolítico.

3) El ensayo de Vocalizaciones Ultrasónicas (USV)

(Molewijk et al., *Psychopharmacology*, (1996), 128, p. 31-38)

30 Los animales, su preparación y la dosis i.p. del compuesto a ensayar son las mismas que los descritos en el ensayo de Aseo Inducido por Novedad.

Este ensayo consiste en dos sesiones diferentes: sesiones de entrenamiento y ensayo. En el procedimiento de entrenamiento, todos los animales se entrenaron durante 2 días antes del ensayo. El entrenamiento consistía en colocar el animal en una cámara de operación estándar (ENV-018M, Med Associates, Georgia, VT) donde podía suministrarse una sacudida desde un sacudidor programable (Model ENV-413,

25

Med Associates) y que está equipado con un detector ultrasónico (Mini-3 Bat Detector, Ultra Sound Advice, GB). En cada uno de los dos días consecutivos, todos los animales recibieron 20 sacudidas (1 mA, 4 segundos) separadas por un intervalo aleatorio de 60 segundos de valor medio, oscilando de 30 a 90 segundos. Cada sacudida se administró al mismo tiempo con una luz de 4 vatios y un tono acústico (85 dB, 4 s). La cámara era oscura entre cada presentación de sacudida.

El día después del entrenamiento, se administró a los animales 10 mg/kg de compuesto A y se colocaron en el aparato de operación para el ensayo. Este ensayo consistió en 20 presentaciones individuales de 4 segundos del tono acústico y la luz de 4 vatios, presentadas de acuerdo con un intervalo aleatorio de 60 segundos de valor medio (30-90 segundos). Se registró la USV (18-22 KHz) en el intervalo entre pruebas y se expresó como la suma del tiempo total pasado vocalizando para cada animal. No se administraron sacudidas el día del ensayo.

Resultados

15 USV Condicionado:

Las ratas de control mostraron USV condicionado de más de 210 segundos de duración. En comparación, las ratas tratadas con el compuesto A a 10 mg/kg presentaban menos de 120 segundos de USV, es decir, casi un 50% de disminución.

Así, el compuesto A reduce la cantidad de vocalizaciones en el rango ultrasónico, que es característico de un efecto de tipo ansiolítico.

4) El Ensayo de Castigo por Beber

(Griebel et al., (2002), *ibid.*)

Se usaron ratas macho Sprague-Dawley y Wistar (Iffa Credo, L'Arbresle, y Charles River, Saint-Aubin-les-Elbeuf, Francia), que pesaban de 180 a 250 g. Los experimentos se realizaron 30 minutos después de inyección i.p. de 10 mg/kg del fármaco o vehículo.

El procedimiento era una modificación de la técnica descrita por Vogel et al., *Psychopharmacologia*, (1971), 21, p. 1-7. Al comienzo del experimento, las ratas privadas de agua pero no de comida durante 48 horas antes del ensayo, se colocaron en jaulas (32 x 25 x 30 cm) con un suelo de rejilla de acero inoxidable. Cada jaula se colocó en cajas amortiguadoras de sonido que estaban bien ventiladas y que contenían un tubo para beber conectado a una bureta externa de 50 mL rellena de agua del grifo. Las pruebas comenzaron solo después de que la lengua del animal entrara en contacto con el tubo para beber la primera vez. Se suministró una sacudida eléctrica (0,6 mA/500 ms) a la lengua después de cada veinte lametazos. El número de

sacudidas se registró automáticamente durante un período de 5 minutos. Se realizaron comparaciones posteriores entre los grupos de tratamiento y de control usando en ensayo Dunnett.

Resultados:

5 Número de sacudidas:

El número de sacudidas es 10 para las ratas de control, mientras que la administración del compuesto A a 10 mg/kg aumentó significativamente la respuesta al castigo a 30 sacudidas.

El compuesto A aumenta la tasa de supresión de respuesta por castigo, presentando así una actividad de tipo ansiolítica.

5) El Ensayo de Interacción Social

(Salome et al., Sanofi-Synthelabo Research, CNS Department, Bagneux, Francia, *ibid.*)

Se usaron jerbos Mongolian machos (de 7 semanas de edad, 50-60 g, CERJ, Francia). Los experimentos se realizaron 1 hora después de administración per os (p.o.) de 10 mg/kg del fármaco o vehículo.

El procedimiento estaba basado en el descrito inicialmente por File et al., *Brain Res.*, (2001), **888**, p. 311-313. Los ensayos duraron dos días. El día 1, los jerbos se colocaron individualmente en una caja de plástico (30x30x20 cm) en condiciones de luz elevada (300 lux) durante un período de exploración libre de 10 minutos para familiarizarse con el aparato. Veinticuatro horas después, se colocaron juntos dos jerbos del mismo peso que no se conocían en la caja que habían explorado previamente durante un período de observación de 4 minutos y 30 segundos. Se registró manualmente para cada par de jerbos el tiempo de Interacción (oler, perseguir, asear al compañero). Se midió la actividad locomotriz (distancia viajada en centímetros) con un sistema de seguimiento automático (Ethovision, Noldus).

Resultados:

Tiempo de interacción social:

Los jerbos de control mostraban un tiempo de interacción de 30 segundos, mientras que los jerbos tratados con el compuesto A a 10 mg/kg presentaban aumentos significativos de interacción social hasta 70 segundos.

El compuesto A produce aumento significativo de la interacción social, presentando así una actividad de tipo ansiolítica.

6) Batería de Ensayos de Defensa del Ratón.

(Griebel et al., (2002), *ibid.*)

Los ratones machos OF1 que pesaban 17 a 32 g fueron suministrados por Charles River, Iffa Credo o Janvier (Le Genest, Francia). Los experimentos se realizaron 1 hora después de administración p.o. de 0,3 mg/kg o 3 mg/kg del fármaco o vehículo.

5 El ensayo se realizó en una pista oval según se describe (Griebel et al., 1997), 23, p. 19-31). Los ratones ensayados se sometieron a un período de familiarización de 3 minutos, sesenta minutos después de administración p.o. de compuesto A.

(a) El ensayo de elusión / vuelo de la rata:

10 Inmediatamente después del período de familiarización de 3 minutos, el experimentador introdujo un ratón muerto sujetado con la mano (muerto por inhalación de CO₂ justo antes del comienzo del experimento) cinco veces en un extremo de la pista. Se registró el siguiente parámetro: distancia de elusión (cm).

(b) Ensayo de Valoración de riesgo/seguimiento:

15 La rata se lleva hasta el sujeto a una velocidad de aproximadamente 2 m/s. Una distancia constante de 2 metros separaba la rata y el sujeto cuando se introdujo la primera en la pista. Se registró el siguiente parámetro: número de paradas (pausas en el movimiento). La rata se separó después de que se hubo completado el seguimiento.

(c) Callejón Recto/ Agresión Defensiva:

20 Cerrando las dos puertas (a 60 cm de distancia una de la otra), la pista se convierte a continuación en un callejón recto en el que el sujeto está obligado a pasar. El experimentador pone la rata en contacto con el sujeto en el callejón recto. Las aproximaciones se dirigieron rápidamente (dentro de 1 segundo) a la cabeza del sujeto. Para cada contacto, se registraron los mordiscos de los sujetos.

Resultados:

25 **(a) Distancia de elusión**

Los ratones de control mostraban una distancia de elusión de 120 cm, en comparación con los ratones tratados con el compuesto A a 3 mg/kg, que mostraban una distancia de elusión de 75 cm.

30 Los compuestos A producen una disminución de la distancia de elusión, demostrando así un efecto de tipo ansiolítico.

(b) Número de paradas

Los ratones de control mostraban 9 paradas, en comparación con los ratones tratados con el compuesto A a 3 mg/kg, que mostraban 6 paradas.

35 Los compuestos A producen una disminución del número de paradas, demostrando así un efecto de tipo ansiolítico.

(c) Número de mordiscos:

Los ratones de control mordieron la rata aproximadamente 2,75 veces. En comparación, los ratones tratados con el compuesto A a 0,3 mg/kg, mordieron la rata aproximadamente 1,3 veces.

- 5 El compuesto A produce una disminución de los mordiscos defensivos, que es característica de una actividad de tipo ansiolítica.

Otro objeto de la invención es un método para tratar la ansiedad, que comprende administrar a un mamífero una dosis eficaz ansiolítica de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 Como se usa en la presente memoria, el término sales farmacéuticamente aceptables incluye las sales de adición a un ácido de ácidos orgánicos o minerales farmacéuticamente aceptables, así como las sales de los compuestos de fórmula (I), donde R es hidrógeno con bases minerales, preferiblemente aquellos con metales alcalinos tales como sodio o potasio, o con bases orgánicas farmacéuticamente
15 aceptables:

- Entre las sales de los compuestos de fórmula general (I), pueden citarse el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido aspártico,
20 ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

El hidrocloreuro es una sale de adición a un ácido preferida usada de acuerdo con la presente invención.

- En la fórmula anterior (I), los dos carbonos asimétricos están marcados con un
25 asterisco. Todos los compuestos de fórmula (I) pueden existir por tanto en al menos cuatro formas isoméricas [(R,R), (R,S), (S,S), y (S,R)].

Los isómeros ópticamente puros, así como cualquier mezcla de los dos, tres o cuatro isómeros, en cualquier proporción, pueden emplearse de acuerdo con la presente invención.

- 30 Cualquier centro quiral adicional puede estar presente en el radical A. Análogamente, los estereoisómeros derivados de tal centro quiral adicional y su mezclas pueden emplearse según la presente invención. Se entiende sin embargo que, como ocurre a menudo cuando se tratan compuestos farmacéuticamente activos que poseen uno o más centros quirales, los diferentes estereoisómeros pueden tener
35 difernetes niveles de actividad. Si se desea, el experto en la materia puede, en base a

9

las indicaciones dadas en la presente solicitud y a su propia experiencia, elegir entre los diferentes estereoisómeros de fórmula (I) el compuesto o compuestos que son más interesantes terapéuticamente. Una forma cristalina de una feniletanolamina, hidrocloreto de [(7S) 7-[(2R) 2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etilamino]-5,6,7,8-
5 tetrahidronaftalen-2-iloxi]-acetato de etilo puede emplearse según la presente invención. En una realización particularmente preferida, puede usarse la forma II cristalina (o forma B) de hidrocloreto de [(7S) 7-[(2R) 2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etilamino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi]-acetato de etilo.

Para el tratamiento de la ansiedad, los compuestos de fórmula general I pueden
10 administrarse oralmente, de forma sublingual, transdérmica, rectal, subcutánea, intramuscular o intravenosa.

La cantidad de principio activo a administrar dependerá, como es habitual, de la naturaleza y severidad de las condiciones patológicas a tratar, así como del peso del paciente y de la vía de administración.

15 En el ser humano, la dosis diaria varía típicamente entre 0,1 y 30 mg/kg de peso corporal, y preferiblemente entre 1 y 10 mg/kg de peso corporal. Dicha dosis diaria se subdivide generalmente en 2, 3 o 4 administraciones.

Preferiblemente, para el tratamiento de la ansiedad, los principios activos (los compuestos de fórmula general (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables) se
20 formulan en formas de dosificación unitarias orales que contienen de 10 a 800 mg y más preferiblemente de 100 a 400 mg de principio activo en mezcla con un vehículo farmacéutico. Las formas de dosificación unitarias adecuadas para administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones para uso oral.

25 Cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, goma arábiga y similares. Los comprimidos pueden revestirse de sacarosa u otros materiales apropiados o pueden tratarse para que su actividad se amplíe o se retarde y liberen de forma continuada una
30 cantidad predeterminada de ingrediente activo.

Se obtiene una preparación en forma de cápsulas mezclando el ingrediente activo con un diluyente y vertiendo la mezcla obtenida en cápsulas duras o blandas. Una preparación en forma de un sirope o jarabe para la administración en gotas puede contener el ingrediente activo conjuntamente con un agente edulcorante, posiblemente
35 acalórico, metilparabeno y propilparabeno como antisépticos, un agente aromatizante y

un agente colorante apropiado. Los polvos o gránulos dispersables en agua pueden contener el principio activo mezclado con agentes dispersantes, agentes humectantes o agentes de suspensión tales como polivinilpirrolidona y similares, así como con agentes edulcorantes o aromatizantes.

5 Para administración rectal, pueden emplearse supositorios que se preparan con vehículos que se funden a la temperatura rectal, tales como mantequilla de cacao o polietilenglicoles.

10 Para administración sublingual, pueden prepararse microcomprimidos o microcápsulas que, colocadas debajo de la lengua, se disolverán rápidamente. Estas composiciones contendrán generalmente el ingrediente activo en mezcla con agentes humectantes y/o dispersantes y opcionalmente con potenciadores de la absorción.

15 Para administración transdérmica, puede concebirse el uso de matrices de difusión polimérica para la liberación continua y preferiblemente controlada del principio activo, así como el uso del principio activo como una microemulsión con excipientes adaptados para el contacto con la piel.

Para administración parenteral, se usan suspensiones acuosas, disoluciones salinas isotónicas o disoluciones inyectables estériles, que contienen agentes dispersantes y/o humectantes farmacéuticamente compatibles, por ejemplo propilenglicol o butilenglicol.

20 El principio activo de fórmula (I) puede formularse también en forma de microcápsulas, posiblemente con uno o más vehículos o aditivos.

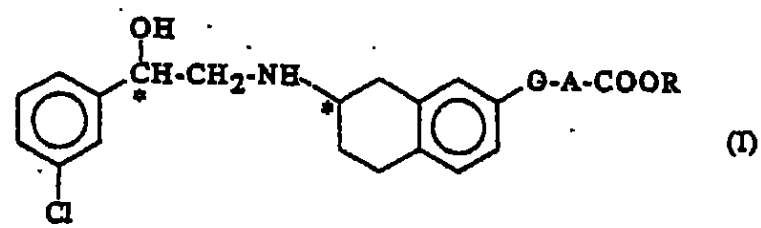
El principio activo de fórmula general (I) puede administrarse como la base libre o su sal farmacéuticamente aceptable, como tal o complejada con una ciclodextrina, o incluso en mezcla con o asociado a otros principios activos.

25

14

REIVINDICACIONES

1. Uso de al menos un compuesto de fórmula general (I):



en la que:

- 5 A representa un grupo alquileo (C₁-C₄), y
R significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄),
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,
para la preparación de un fármaco para tratar la ansiedad.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, en el que A representa un grupo metileno o isopropilideno.
3. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que el átomo de carbono unido al grupo hidroxilo tiene configuración (R) absoluta.
4. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que R es metilo o etilo.
- 15 5. Uso según la reivindicación 4, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) es hidrocloreto de [(7S) 7-[(2R) 2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etilamino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi]-acetato de etilo.
6. Uso según la reivindicación 5, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) es hidrocloreto de [(7S) 7-[(2R) 2-(3-clorofenil)-2-hidroxi-etilamino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi]-acetato de etilo en forma cristalina II.
- 20 7. Un método para tratar o prevenir la ansiedad, que comprende administrar a un mamífero una dosis diaria terapéuticamente eficaz de al menos un derivado de feniletanolaminotetralina de fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 8. Un método según la reivindicación 7, en el que dicha dosis diaria eficaz está comprendida entre 0,1 a 30 mg/kg de peso corporal.
9. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, en el que dicha dosis diaria eficaz está comprendida entre 1 a 10 mg/kg.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

34

International Application No

PCT/EP2005/007909

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/215 A61P25/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 489 640 A (SANOFI ELF) 10 June 1992 (1992-06-10) cited in the application	1-5,7-9
Y	the whole document	6
X	EP 0 626 367 A (SANOFI SA ; MIDY SPA (IT)) 30 November 1994 (1994-11-30) cited in the application	1-5,7-9
Y	page 3, lines 7,42,43	6
X	US 5 488 151 A (BARONI MARCO ET AL) 30 January 1996 (1996-01-30) cited in the application	1-5,7-9
Y	column 2, lines 34-37; claims 1,4,10	6
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 October 2005

Date of mailing of the international search report

14/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 81 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ansaldo, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

35

International Application No
PCT/EP2005/007909

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/002510 A (SANOFI SYNTHELABO ; CARON ANTOINE (FR); OBERT SABRINA (FR); ZIRI ISABE) 9 January 2003 (2003-01-09) cited in the application the whole document	6

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/007909

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0489640	A	10-06-1992	AT 143592 T	15-10-1996
			AU 653968 B2	20-10-1994
			AU 8839591 A	11-06-1992
			CA 2056906 A1	05-06-1992
			DE 69122480 D1	07-11-1996
			DE 69122480 T2	24-04-1997
			DK 489640 T3	17-02-1997
			FR 2669821 A1	05-06-1992
			HU 59595 A2	29-06-1992
			IE 914195 A1	17-06-1992
			JP 2610735 B2	14-05-1997
			JP 5025040 A	02-02-1993
			MX 9102365 A1	01-09-1992
			SG 47450 A1	17-04-1998
			US 5270341 A	14-12-1993
EP 0626367	A	30-11-1994	NONE	
US 5488151	A	30-01-1996	AT 151405 T	15-04-1997
			DE 69402463 D1	15-05-1997
			DE 69402463 T2	27-11-1997
			DK 626367 T3	27-10-1997
			EP 0627407 A1	07-12-1994
			ES 2103113 T3	16-08-1997
			GR 3023729 T3	30-09-1997
			JP 7070013 A	14-03-1995
WO 03002510	A	09-01-2003	BR 0210661 A	05-10-2004
			CA 2450213 A1	09-01-2003
			CN 1522241 A	18-08-2004
			CZ 20033531 A3	14-04-2004
			EE 200400007 A	16-02-2004
			EP 1404641 A1	07-04-2004
			FR 2826651 A1	03-01-2003
			HU 0401229 A2	28-10-2004
			JP 2004530725 T	07-10-2004
			MX PA03011742 A	01-07-2004
			NZ 530140 A	27-05-2005
			SK 15932003 A3	04-05-2004
			US 2004180953 A1	16-09-2004
			ZA 200309512 A	08-12-2004

Item	Expediente No	07-001545	No de Folio
		no de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	✓	
10	OTROS:		

Observaciones:

Arte final

39

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-001545- -00000-0000
Fec: 2007-01-09 16:49:07 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYS
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 40

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 99,169
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55272329	27/12/2006	33,470,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1
		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 14775 841 033 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 156
FECHA : ENERO 3 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-001545-00000-0000
Fec: 2007-01-09 16:49:07 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE/II
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 40

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55767481	03/01/2007	1,297,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA ABO ANTR
			TOTAL : \$ 19,000.00

SON: DIEZ Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 14775 841 033 5

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT.**

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

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

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 []

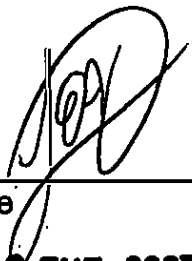
INCOMPLETA []

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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable 

09 ENE. 2007

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	07 1545
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/007909
	Fecha inicio fase nacional	09/02/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

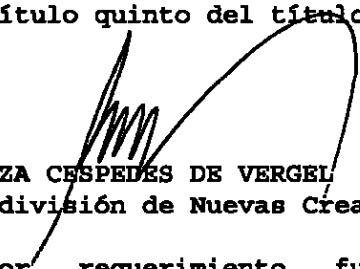
1533

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 FEB. 2007
adpa10