

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

09-56106

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS GENERALIZADOS DEL DESARROLLO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/165

71. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA

74. APODERADO

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D. C.,

991



No. 09-056106- -00000-0000

Fecha: 2009-06-01 14:43:08 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

FORMULARIO ÚNICO 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: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**

Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Bélgica.

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica.

Lugar de Constitución : Bélgica

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: **DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN**

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número 41.654.882

T.P 20824 CSJ

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **HAAS, Magali**

Dirección: 248 Hunt Lake Road, Corinth, New York 12822, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o domicilio: Estadounidense

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/081365

Fecha 15 de octubre de 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/054984 A1

Fecha 08 de mayo de 2008

6 **TÍTULO (54)**

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS GENERALIZADOS DEL
DESARROLLO.

7 **Clasificación Internacional (51)**

A61K 31/165

8 **Prioridad**

SI



NO



(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

31 de octubre de 2006

(31) Número de Solicitud

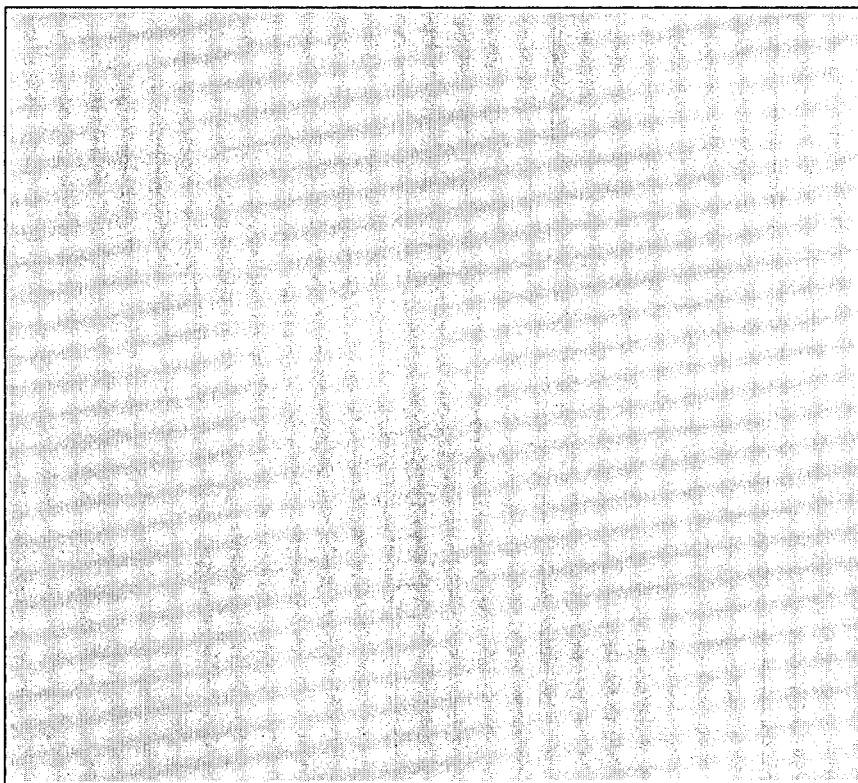
60/863,595

9 **Comprobante de pago** No. 09-30,719 // 09-25,227 // 09-30,717 // 09-30,718 // 09-25,206 // 09-30,801 // 09-30,802

Fecha 23/04/09 // 31/03/09 // 23/04/09 // 23/04/09 // 31/04/09 // 23/04/09 // 23/04/09.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros * Opinión escrita.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

FIRMA: _____

C.C. 41.654.882

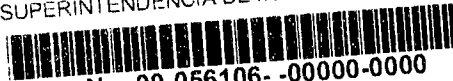
T.P. 20824 CSJ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 30,71
FECHA : ABRIL 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-056106- -00000-0000

Fecha: 2009-06-01 14:43:08 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEI Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111781530	23/04/2009	69,685,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

P-2173
2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 25,227
FECHA : MARZO 31 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-056106- -00000-0000

Fecha: 2009-06-01 14:43:08 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111723194	31/03/2009	80,435,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	50,000.00
		TOTAL :	\$ 50,000.00

SON: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 30,717

FECHA : ABRIL 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-056106- -00000-0000

Fecha: 2009-06-01 14:43:08 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111781530	23/04/2009	69,685,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

P-2178
4

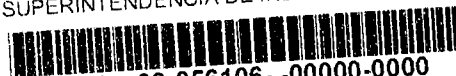
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 30,718

FECHA : ABRIL 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-056106-00000-0000

Fecha: 2009-06-01 14:43:08
Tra. 11 PATENTE IYII
Act 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve. 378 FASE NACIONAL
Folios: 107

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CD. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111781530	23/04/2009	69,685,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 25,206
FECHA : MARZO 31 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-056106- -00000-0000

Fecha: 2009-06-01 14:43:08 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111723194	31/03/2009	80,435,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL ; \$
			100,000.00
			100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 30,801

FECHA : ABRIL 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-056106- -00000-0000

Fecha: 2009-06-01 14:43:08 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CD. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111781530	23/04/2009	69,685,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 20,000.00

SON: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 30,802

FECHA : ABRIL 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-056106- -00000-0000

Fecha: 2009-06-01 14:43:08 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111781530	23/04/2009	69,685,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			20,000.00
		TOTAL :	\$ 20,000.00

SON: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

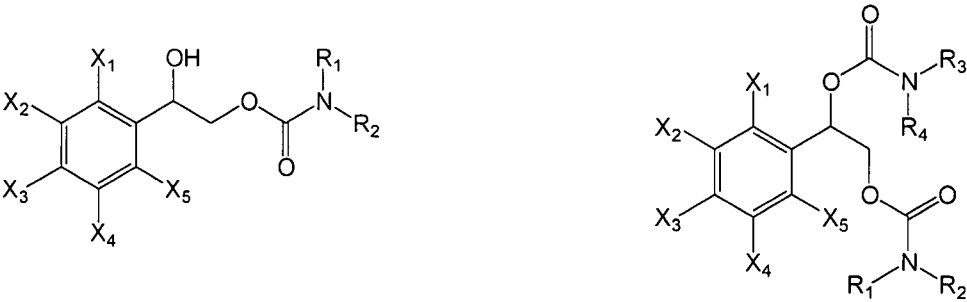
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención es un método de tratamiento de trastornos generalizados del desarrollo (PDD's), que incluyen: trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo de la niñez (CDD), trastorno de Rett, y PDD no especificado de otra manera (PDD-NOS), que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de carbamato de fórmula 1 y/o de fórmula 2, como aquí se define y se muestra mas abajo:

10



15

(1) (2)

la presente invención está dirigida a un método de tratamiento de trastornos generalizados del desarrollo (PDD's), que incluyen: trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo de la niñez (CDD), trastorno de Rett, y PDD no especificado de otra manera (PDD-NOS), que incluye monoterapia y alternativamente coterapia con al menos un medicamento psicoactivo adicional.

20

EA

P09/621F

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS GENERALIZADOS DEL

DESARROLLO

Esta solicitud reclama el beneficio de acuerdo con U.S.C. 35
5 119(e) de la solicitud provisional de EE. UU. No. de serie 60/863,595,
presentada el 31 de octubre de 2006. La descripción completa de la solicitud
de patente de EE. UU. anteriormente mencionada se incorpora aquí como
referencia para todo propósito.

10

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida al uso de algunos
compuestos de carbamato para el tratamiento de pacientes con trastornos
generalizados del desarrollo, que incluyen autismo.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los trastornos generalizados del desarrollo (PDD's) son una
categoría de trastornos neurológicos caracterizados por deterioro severo y
20 generalizado de varias áreas de desarrollo, que incluyen interacción social y
habilidades de comunicación (DSM-IV-TR). Los cinco trastornos bajo PDD
son el trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo de la
niñez (CDD), trastorno de Rett, y PDD no especificado de otra manera (PDD-

NOS). Los criterios diagnósticos específicos para cada uno de estos trastornos se pueden encontrar en el "Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders" (DSM-IV-TR), distribuido por la American Psychiatric Association (Asociación Psiquiátrica Americana, APA).

5 El más común de los trastornos generalizados del desarrollo, el autismo, afecta a un estimado de 1 en aproximadamente 200 nacimientos. En realidad, para 2003-2004 se cree que hasta 1.5 millones de americanos tienen alguna forma de autismo. Dicho número está en aumento, pues basándose en las estadísticas del Departamento de Educación y otras agencias gubernamentales de EE. UU., el autismo está creciendo a una tasa del 10-17 por ciento al año. A estas tasas, la ASA estima que la próxima década el predominio del autismo podría alcanzar fácilmente los 4 millones de americanos.

El autismo es una compleja discapacidad del desarrollo que afecta, entre otras cosas, el desarrollo normal del cerebro en las áreas de interacción social y habilidades de comunicación. Normalmente aparece durante los primeros tres años de la vida y es el resultado de un trastorno neurológico que afecta el funcionamiento del cerebro. Normalmente los niños y adultos autistas tienen dificultades en la comunicación verbal y no verbal, las interacciones sociales y las actividades de ocio o juego.

La incidencia general del autismo es, principalmente, globalmente consistente. En realidad, el autismo no tiene fronteras raciales, étnicas ni sociales, y el ingreso familiar, el estilo de vida y los grados de

educación no afectan la probabilidad de ocurrencia del autismo. Sin embargo, se ha encontrado que es cuatro veces más predominante en niños que en niñas.

Desde que fue descrito por primera vez en 1943 por el Dr. Leo Kanner, la comprensión del autismo ha crecido enormemente. Aunque el autismo es definido por un cierto grupo de conductas, es un trastorno de espectro pues sus síntomas y características pueden estar presentes en una variedad de combinaciones, de leves a severas. Por lo tanto, los niños y adultos autistas pueden exhibir cualquier combinación de las conductas en cualquier grado de severidad. Dos individuos, ambos con el mismo diagnóstico, pueden tener diversas habilidades y exhibir muy diferentes acciones. Los que están solo levemente afectados pueden exhibir ligeros retrasos en el lenguaje o comunicación y pueden enfrentar retos más grandes en las interacciones sociales. Por ejemplo, uno puede tener dificultad para iniciar o mantener una conversación. La comunicación realizada por niños o adultos autistas frecuentemente es exhibida al hablar a otros (por ejemplo, un monólogo sobre un tema favorito que continúa a pesar de que otros intentan interponer comentarios).

El autismo parece causar en los afectados una forma única de procesar y responder a la información. En algunos individuos con PDD's que incluyen autismo, puede existir conducta agresiva o autodestructiva. Los siguientes rasgos, identificados por la ASA, también pueden estar presentes en las personas con autismo: insistencia en la uniformidad o resistencia al

cambio; dificultad para expresar sus necesidades (esto es, utiliza gesticulaciones o señala en lugar de usar palabras); repetición de palabras o frases en lugar de un lenguaje normal, sensible; risas, llanto, muestras de molestia por razones no evidentes para otros; preferencia a estar solos o
 5 apartados; berrinches; dificultad para mezclarse con otros; pueden no querer mimar o ser mimados; poco o ningún contacto visual; insensibilidad a los métodos de enseñanza normales; juegos raros prolongados; objetos giradores; apegos inapropiados a los objetos; aparente hipersensibilidad o hiposensibilidad al dolor; temores irreales de peligro; sobreactividad física
 10 marcada o extrema inactividad; habilidades motoras gruesas/finas disparejas; o insensibilidad a las indicaciones verbales (esto es, actúa como si estuviera sordo aunque las pruebas de audición están en la escala normal).

Para individuos con autismo los problemas de integración sensorial son comunes. En particular, sus sentidos pueden ser hiperactivos o
 15 hipoactivos. La pelusa de un kiwi puede ser experimentada realmente como dolorosa; un olor dulce frutal puede causar un reflejo nauseabundo. Algunos niños o adultos con autismo son particularmente sensibles al sonido, de modo que incluso los ruidos diarios más ordinarios son dolorosos.

Aunque no hay una sola causa conocida de autismo,
 20 generalmente se acepta que es causado por anomalías de la estructura o función del cerebro. La forma y estructura del cerebro de los niños autistas en comparación con los niños no autistas muestran diferencias al observar las exploraciones del cerebro. Actualmente el vínculo entre herencia, genética y

problemas médicos está siendo estudiado por los investigadores, así como también varias otras teorías. La teoría de una base genética del trastorno es apoyada por el hecho de que en muchas familias parece haber un patrón de autismo o discapacidades relacionadas. Aunque no se ha identificado ningún gen como causante del autismo, los investigadores están buscando segmentos irregulares de código genético que los niños autistas puedan haber heredado. Aunque los investigadores no han identificado todavía un solo activador que ocasione el desarrollo del autismo, parece que algunos niños nacen con una susceptibilidad al autismo.

10 Otros investigadores están estudiando la posibilidad de que bajo ciertas condiciones un racimo de genes inestables pueda alterar el desarrollo del cerebro dando como resultado el autismo. Otros investigadores están estudiando los problemas durante el embarazo o parto, así como también factores ambientales tales como infecciones virales, desequilibrio metabólico y
15 exposición a agentes químicos ambientales.

De acuerdo con el asa, el autismo tiende a ocurrir más frecuentemente de lo esperado entre individuos que tienen ciertas condiciones médicas, que incluyen el síndrome de X frágil, esclerosis tuberosa, síndrome de rubéola congénita, y fenilcetonuria no tratada (PKU). Algunas sustancias
20 peligrosas ingeridas durante el embarazo también se han asociado con el incremento del riesgo de autismo.

Apenas en 2002, la Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) preparó una revisión de literatura de las exposiciones

químicas peligrosas y el autismo, no encontrando evidencia precisa de una asociación; sin embargo, hubo investigación limitada y se requiere más trabajo.

Cualquiera que sea la causa, los padres pueden estar seguros de que el autismo no es causado por una mala paternidad. Los niños con autismo y PDD nacen con el trastorno o con el potencial para desarrollarlo. Ningún factor psicológico conocido en el desarrollo del niño ha mostrado causar autismo.

No obstante lo anterior, y al mejor entender del solicitante, no hay cura para el autismo. Sin embargo, existen varios medicamentos desarrollados para otras condiciones, que se han encontrado que son algo útiles en el tratamiento de un número limitado de los síntomas y conductas encontradas frecuentemente en los individuos con autismo, tales como hiperactividad, impulsividad, dificultades de atención y ansiedad. Los ejemplos de medicamentos usados para tratar los síntomas asociados con autismo incluyen: inhibidores de la reincorporación de serotonina (por ejemplo clomipramina (Anafranil), fluvoxamina (Luvox) y fluoxetina (Prozac)), que han sido eficaces en el tratamiento de la depresión, conductas obsesivas-compulsivas, y ansiedad, que algunas veces están presentes en el autismo. Los estudios han mostrado que pueden reducir la frecuencia e intensidad de las conductas repetitivas, y pueden reducir la irritabilidad, los berrinches y la conducta agresiva. Algunos niños han mostrado mejoramientos en el contacto visual y la sensibilidad. Para usar otros fármacos como Elavil,

Wellbutrin, Valium, Ativan y Xanax, se requieren más estudios pero pueden ser útiles para reducir los síntomas de conducta.

Durante los últimos 35 años, los agentes psicofarmacológicos estudiados más ampliamente para el autismo han sido los medicamentos antipsicóticos. Originalmente desarrollados para tratar la esquizofrenia, se ha encontrado que estos fármacos disminuyen la hiperactividad, conductas estereotípicas, abstracción y agresión en los niños autistas. Cuatro de ellos que han sido aprobados por la FDA son clozapina (Clozaril), risperidona (Risperdal), olanzapina (Zyprexa) y quetiapina (Seroquel). Sin embargo, únicamente la risperidona ha sido investigada en un estudio controlado de adultos con autismo. Desafortunadamente, igual que los antidepresivos, todos estos fármacos tienen efectos secundarios adversos que incluyen, sin limitación, sedación. Además, los medicamentos antipsicóticos pueden inducir trastornos de movimiento temporales o persistentes que incluyen discinesia tardía que puede ser permanente.

Los estimulantes tales como Ritalin, Adderall y Dexedrine, usados para tratar la hiperactividad en los niños con ADHD, también han sido prescritos para niños con autismo. Aunque se han hecho pocos estudios, parece que aumentan el enfoque y disminuyen la impulsividad e hiperactividad en el autismo, particularmente en niños de funcionamiento superior. Desafortunadamente con frecuencia se observan efectos secundarios adversos de conducta.

Aunque muchos de los medicamentos anteriormente

mencionados parecen ser de cierta ayuda para tratar un número limitado de los síntomas y conductas encontradas frecuentemente en los individuos con autismo, una amplia variedad de efectos secundarios están asociados con dichos medicamentos.

5 Por lo tanto, existe la necesidad de proveer métodos adicionales para tratar las manifestaciones de conducta del autismo, administrando una cantidad efectiva de un medicamento que no tenga los efectos secundarios potenciales de los tratamientos anteriormente descritos.

10

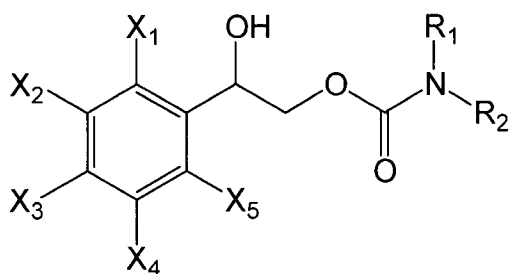
BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un método para el tratamiento de los trastornos generalizados del desarrollo (PDD's) que incluyen los cinco trastornos enlistados bajo PDD en el DSM-IV-TR, esto es,

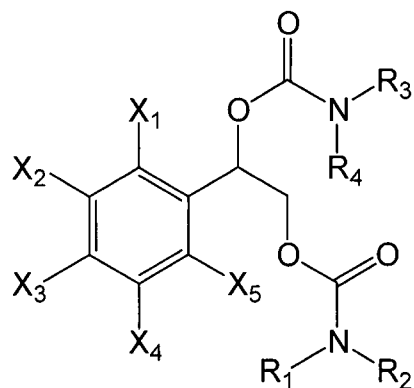
15 trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo de la niñez (CDD), trastorno de Rett, y trastornos generalizados del desarrollo no especificados de otra manera (PDD-NOS), que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende por lo menos un compuesto de fórmula 1 o de

20 fórmula 2:

5



Fórmula 1



Fórmula 2

o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

10

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno o alquilo de C_1 - C_4 , en donde

el alquilo de C_1 - C_4 no está sustituido o está sustituido con fenilo, y en donde

15

fenilo no está sustituido o está sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1 - C_4 , alcoxi de C_1 - C_4 , nitro, ciano y amino,

en donde el amino opcionalmente está mono- o disustituido con alquilo de C_1 - C_4 , y X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, o yodo.

20

Las modalidades de la presente invención incluyen un compuesto de fórmula 1 o fórmula 2 en donde X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 se seleccionan independientemente de: hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo.

En algunas modalidades, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 se seleccionan

independientemente de hidrógeno o cloro.

En otras modalidades, X_1 se selecciona de flúor, cloro, bromo o yodo. En otra modalidad, X_1 es cloro y X_2 , X_3 , X_4 y X_5 son hidrógeno. En otra modalidad, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son hidrógeno.

5 La presente invención provee enantiómeros de fórmula 1 o de fórmula 2 para tratar los trastornos generalizados del desarrollo (PDD's) que incluyen: trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo de la niñez (CDD), trastorno de Rett, y PDD no especificado de otra manera (PDD-NOS), en un sujeto en necesidad del mismo. En algunas modalidades,
10 un compuesto de fórmula 1 o de fórmula 2 estará en forma de un solo enantiómero del mismo. En otras modalidades, un compuesto de fórmula 1 o de fórmula 2 estará en forma de una mezcla enantiomérica en la cual un enantiómero predomina con respecto a otro enantiómero.

 En otro aspecto, un enantiómero predomina en una escala de
15 aproximadamente 90% o más. En un aspecto adicional, un enantiómero predomina en una escala de aproximadamente 98% o más.

 La presente invención también provee métodos que comprenden administrar al sujeto una cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva de una composición que comprende por lo menos un compuesto de
20 fórmula 1 o de fórmula 2, en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo de C_1 - C_4 ; y X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo.

 Un método de tratamiento del trastorno autista, trastorno de

Asperger, trastorno desintegrativo de la niñez (CDD), trastorno de Rett, y PDD no especificado de otra manera (PDD-NOS), que ejemplifica la invención, comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas anteriormente descritas.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

Figura 1: El aparato DSR.

Figura 2: Efecto del tratamiento de ratas sumisas con el compuesto # 7 y fluoxetina sobre el tiempo que se tardan en el alimentador.

Figura 3: Efecto del compuesto # 7 y fluoxetina sobre el grado de dominación en pares de ratas.

Figura 4: Efecto del tratamiento de ratas dominantes con el compuesto # 7 y litio sobre el tiempo que se tardan en el alimentador.

Figura 5: Efecto del compuesto # 7 y litio sobre el grado de dominación en pares de ratas.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

20

La presente invención está dirigida a métodos de tratamiento de los trastornos generalizados del desarrollo (PDD's) que incluyen: trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo de la niñez (CDD),

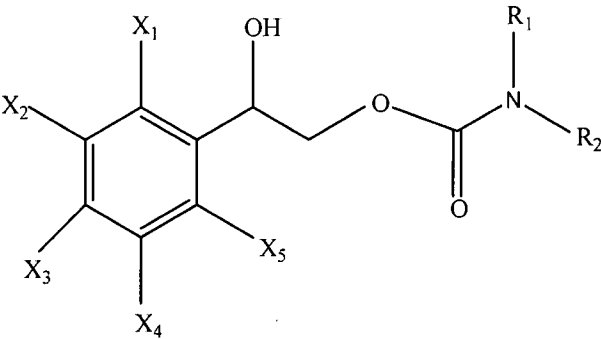
trastorno de Rett, y PDD no especificado de otra manera (PDD-NOS), que comprenden administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que contiene monocarbamatos o dicarbamatos de 2-fenil-1,2-etanodiol.

5

Los compuestos de carbamato de la invención

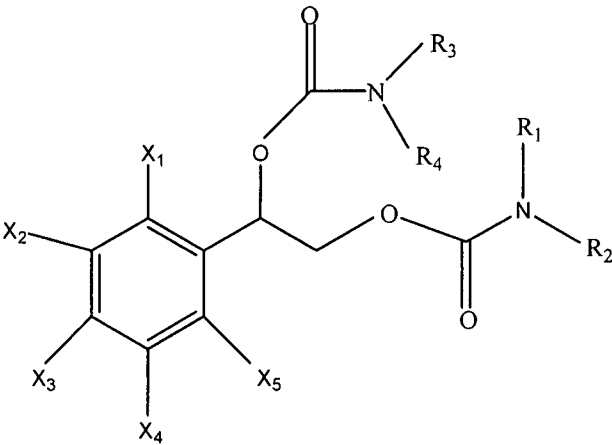
Los compuestos de carbamato representativos de acuerdo con la presente invención incluyen los que tienen la fórmula 1 o la fórmula 2:

10



Fórmula 1

15



Fórmula 2

20

o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno o alquilo de C_1 - C_4 , en donde

el alquilo de C_1 - C_4 no está sustituido o está sustituido con fenilo,

y en donde

5 el fenilo no está sustituido o está sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1 - C_4 , alcoxi de C_1 - C_4 , nitro, ciano y amino,

en donde el amino opcionalmente está mono- o disustituido con alquilo de C_1 - C_4 , y X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 son independientemente hidrógeno, 10 flúor, cloro, bromo, o yodo.

Como se usa aquí, "alquilo de C_1 - C_4 " se refiere a hidrocarburos alifáticos sustituidos o no sustituidos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Dentro de la definición de "alquilo" están incluidos específicamente los hidrocarburos alifáticos que están sustituidos opcionalmente. En modalidades 15 preferidas de la presente invención, el alquilo de C_1 - C_4 no está sustituido o está sustituido con fenilo.

Como se usa aquí, el término "fenilo" ya sea solo o como parte de otro grupo, se define como un grupo de anillo de hidrocarburo aromático sustituido o no sustituido, que tiene 6 de átomos de carbono. Dentro de la 20 definición de "fenilo" se incluyen específicamente los grupos fenilo que están sustituidos opcionalmente. Por ejemplo, en una modalidad preferida de la presente invención, el grupo "fenilo" no está sustituido o está sustituido con halógeno, alquilo de C_1 - C_4 , alcoxi de C_1 - C_4 , amino, nitro o ciano.

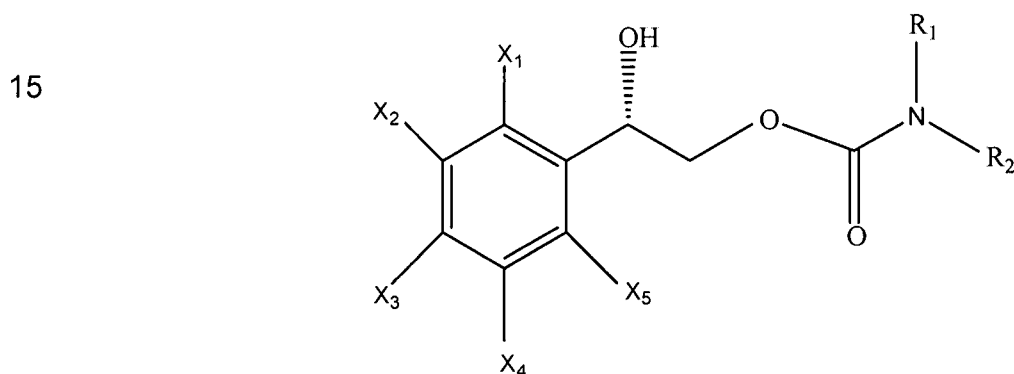
En una modalidad preferida de la presente invención, X_1 es flúor, cloro, bromo, o yodo, y X_2 , X_3 , X_4 y X_5 son hidrógeno.

En otra modalidad preferida de la presente invención, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 son independientemente cloro o hidrógeno.

5 En otra modalidad preferida de la presente invención, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son todos hidrógeno.

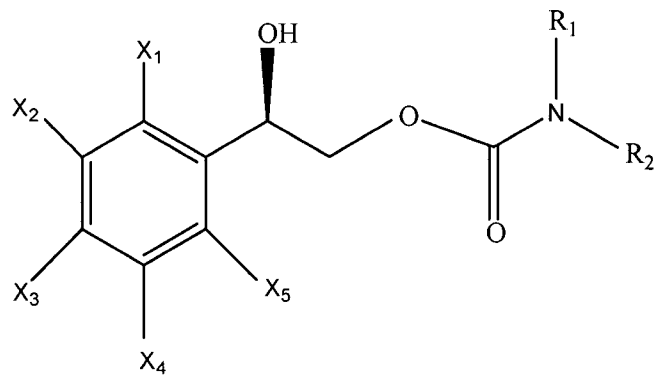
Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención pueden ser seleccionados por el experto en la materia para proveer compuestos que son químicamente
10 estables y que pueden ser sintetizados fácilmente mediante las técnicas conocidas y también mediante los métodos aquí provistos.

Los monocarbamatos y dicarbamatos de 2-fenil-1,2-etanodiol representativos incluyen por ejemplo los siguientes compuestos:



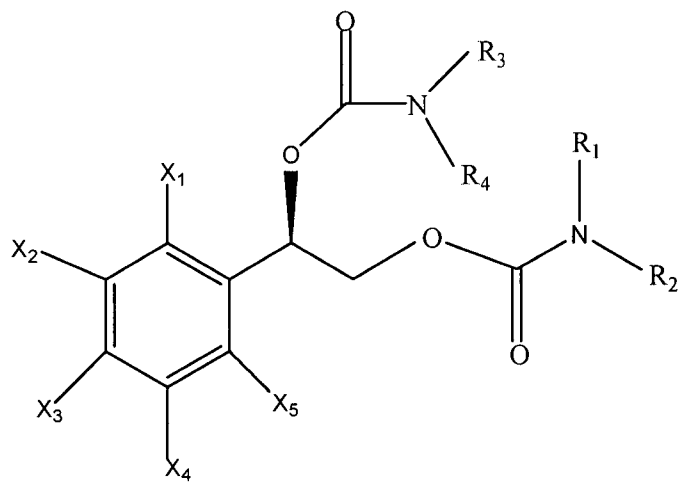
20

Fórmula 3



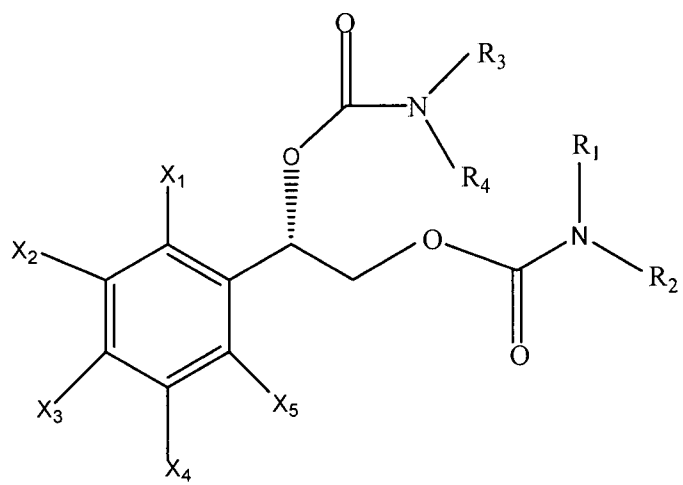
5

Fórmula 4



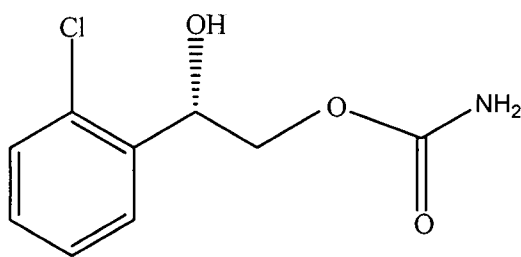
10

Fórmula 5



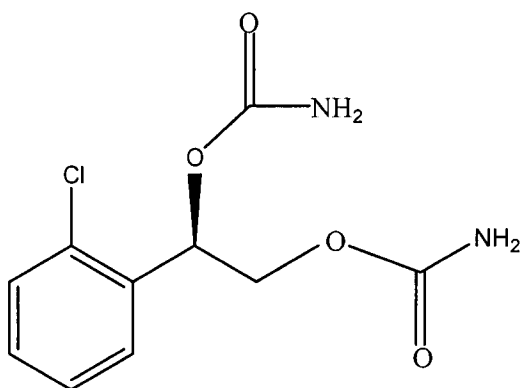
20

Fórmula 6



5

Fórmula 7



10

Fórmula 8

Los métodos adecuados para sintetizar y purificar los compuestos de carbamato, incluyendo los enantiómeros de carbamato, usados en los métodos de la presente invención, son muy conocidos para el experto en la materia. Por ejemplo, en las patentes de EE. UU. Nos. 5,854,283, 5,698,588, y 6,103,759, cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia en su totalidad, se describen formas enantioméricas puras y mezclas enantioméricas de monocarbamatos y dicarbamatos de 2-fenil-1,2-etanodiol.

La presente invención incluye el uso de enantiómeros aislados de fórmula 1 o de fórmula 2.

En una modalidad preferida, se usa una composición farmacéutica que comprende el enantiómero S aislado de fórmula 1 para tratar los trastornos generalizados del desarrollo (PDD's), que incluyen: trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo de la niñez (CDD), trastorno de Rett, y PDD no especificado de otra manera (PDD-NOS), en un sujeto en necesidad del mismo.

En otra modalidad preferida, se usa una composición farmacéutica que comprende el enantiómero R aislado de fórmula 2 para tratar los trastornos generalizados del desarrollo (PDD's), que incluyen: trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo de la niñez (CDD), trastorno de Rett, y PDD no especificado de otra manera (PDD-NOS), en un sujeto en necesidad del mismo.

En otra modalidad, se puede usar una composición farmacéutica que comprende el enantiómero S aislado de fórmula 1 y el enantiómero R aislado de fórmula 2 para tratar los trastornos generalizados del desarrollo (PDD's), que incluyen: trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo de la niñez (CDD), trastorno de Rett, y PDD no especificado de otra manera (PDD-NOS), en un sujeto en necesidad del mismo.

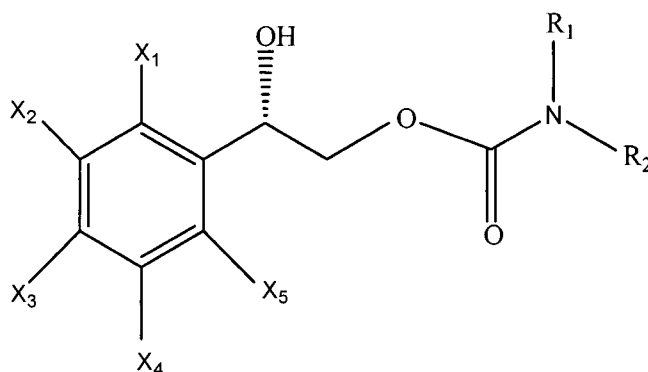
La presente invención también incluye el uso de mezclas de enantiómeros de fórmula 1 o de fórmula 2. En un aspecto de la presente invención predominará un enantiómero. Un enantiómero que predomina en la mezcla es el que está presente en la mezcla en una cantidad mayor que cualquiera de los otros enantiómeros presentes en la mezcla, por ejemplo en

una cantidad mayor de 50%. En un aspecto, predominará un enantiómero en la cantidad de 90%, o en la cantidad de 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% o 98%, o más.

En una modalidad preferida, el enantiómero que predomina en una composición que comprende un compuesto de fórmula 1, es el enantiómero S de fórmula 1. En otra modalidad preferida, el enantiómero que predomina en una composición que comprende un compuesto de fórmula 2, es el enantiómero R de fórmula 2.

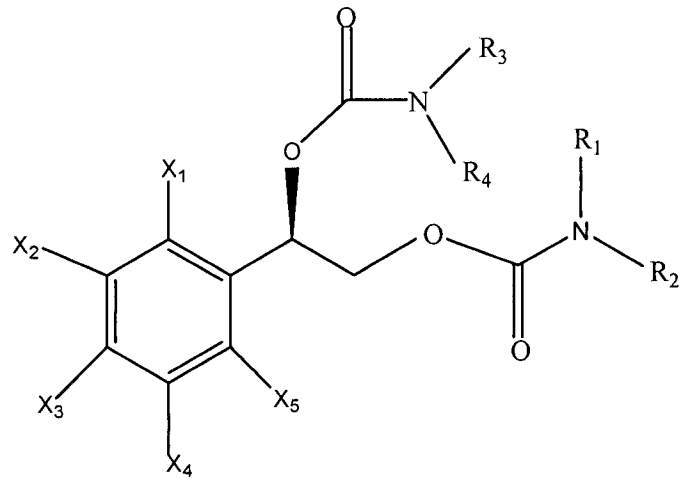
En una modalidad preferida de la presente invención, el enantiómero que está presente como el único enantiómero o como el enantiómero predominante en una composición de la presente invención, está representado con la fórmula 3 o la fórmula 5, en donde X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se define arriba, o con la fórmula 7 o la fórmula 8.

15

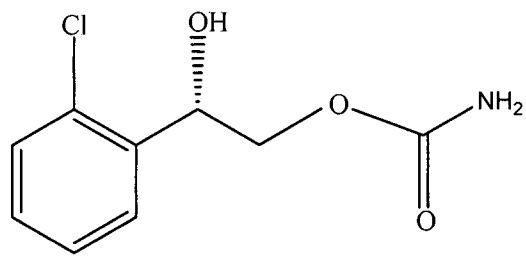


20

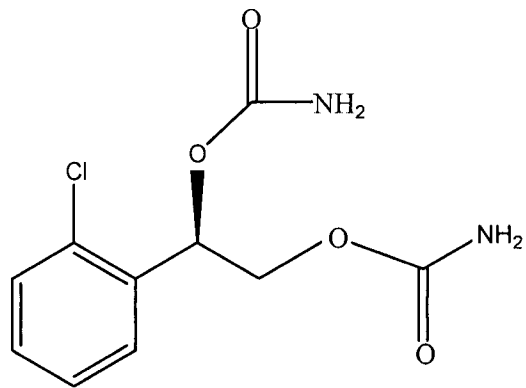
Fórmula 3



Fórmula 5



Fórmula 7



Fórmula 8

La presente invención provee métodos de uso de los

enantiómeros y mezclas enantioméricas de los compuestos representados por la fórmula 1 y la fórmula 2, o las formas de sal o éster farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un enantiómero carbamato de fórmula 1 o de fórmula 2 contiene
5 un carbón quiral asimétrico en la posición bencílica, que es el carbono alifático adyacente al anillo de fenilo.

Un enantiómero que se aísla es el que está sustancialmente libre del enantiómero correspondiente. De esta manera, un enantiómero aislado se refiere a un compuesto que se separa mediante técnicas de separación, o se
10 prepara libre del enantiómero correspondiente.

El término “sustancialmente libre”, como se usa aquí, significa que el compuesto está formado de una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En modalidades preferidas, el compuesto incluye por lo menos aproximadamente 90% en peso de un enantiómero preferido.

15 En otras modalidades de la invención, el compuesto incluye por lo menos aproximadamente 99% en peso de un enantiómero preferido. Los enantiómeros preferidos se pueden aislar de las mezclas racémicas mediante cualquier método conocido para los expertos en la materia, que incluyen cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) y la formación y
20 cristalización de sales quirales, o los enantiómeros preferidos se pueden preparar mediante los métodos aquí descritos.

Los métodos de preparación de los enantiómeros preferidos serán conocidos para el experto en la materia y se describen por ejemplo en

Jacques y otros, "Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., y otros, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L. "Stereochemistry of Carbon Compounds" (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H. "Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions" p. 5 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, Indiana 1972).

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden preparar como se describe en la patente de EE. UU. No. 3,265,728 (cuya descripción se incorpora aquí como referencia en su totalidad para todo propósito), No. 3,313,692 (cuya descripción se incorpora aquí como referencia 10 en su totalidad para todo propósito), y las patentes de EE. UU. anteriormente referidas, Nos. 5,854,283, 5,698,588, y 6,103,759 (cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia en su totalidad para todo propósito).

Además, la presente invención está dirigida al tratamiento de los trastornos generalizados del desarrollo (PDD's), que incluyen: trastorno 15 autista, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo de la niñez (CDD), trastorno de Rett, y PDD no especificado de otra manera (PDD-NOS), que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 1 o de fórmula 2 en combinación con al menos un medicamento psicoactivo adicional.

20 Como se usa aquí, el término "trastornos generalizados del desarrollo (PDD's)" incluye: trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo de la niñez (CDD), trastorno de Rett, y PDD no especificado de otra manera (PDD-NOS), como estos trastornos se describen en el DSM-IV-

TR ("The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", 4ª edición, Text Revision (DSM-IV-TR) (American Psychiatric Association, 2000).

Como se usa aquí, a menos que se indique de otra manera, el término "medicamento psicoactivo" significa cualquier agente farmacéutico que se pueda usar para tratar, o para mejorar el tratamiento de los trastornos generalizados del desarrollo (PDD's), que incluyen: trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo de la niñez (CDD), trastorno de Rett, y PDD no especificado de otra manera (PDD-NOS). Los ejemplos adecuados incluyen, sin limitación: estimulantes que incluyen sin limitación metilfenidato, anfetamina y modafinil; tranquilizantes mayores como molindone, haloperidol y clorpromazina, tranquilizantes menores que incluyen benzodiazepinas, antidepresivos que incluyen sin limitación compuestos tricíclicos como imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, clomipramina, amoxapina, etcétera; compuestos tetracíclicos como maprotilina, etcétera; compuestos no cíclicos como nomifensina, etcétera; triazolopiridinas como trazodona, etcétera; inhibidores de la reincorporación de serotonina como fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina, etcétera; antagonistas del receptor de serotonina como nefazodona, etcétera; inhibidores combinados de la reincorporación de serotonina-noradrenérgicos como venlafaxina, milnacipran, etcétera; agentes serotoninérgicos específicos y noradrenérgicos como mirtazapina, etcétera; inhibidores de la reincorporación de noradrenalina tales como reboxetina, etcétera; antidepresivos atípicos como bupropión, etcétera; productos

naturales como Kava-Kava, yerba de San Juan, etcétera; complementos dietéticos como s-adenosilmetionina, etcétera, inhibidores de monoamino oxidasa como fenelzina, tranilcipromina, moclobemida, etcétera. Preferiblemente, el estimulante se selecciona del grupo que consiste en 5 metilfenidato y modafinil. Preferiblemente, el antidepresivo se selecciona del grupo que consiste en fluoxetina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina, bupropión, venlafaxina y sertralina.

El experto en la materia podría determinar fácilmente las escalas de dosificación recomendadas de los medicamentos psicoactivos conocidos o 10 comercializados que incluyen antidepresivos, tranquilizantes, antipsicóticos y estimulantes, consultando las referencias adecuadas, tales como los instructivos del envase del medicamento, las guías de la FDA, el "Physician's Desk Reference", etcétera.

El término "sujeto", como se usa aquí, se refiere a un animal, 15 preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente un humano, que es el objeto de tratamiento, observación o experimentación.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa aquí, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o 20 humano que es buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno tratado.

Cuando la presente invención está dirigida a la coterapia o

terapia de combinación, que comprende la administración de uno o más compuestos de fórmula 1 o de fórmula 2 y uno o más medicamentos psicoactivos, la “cantidad terapéuticamente efectiva” significa la cantidad de la combinación de agentes tomados juntos, de modo que el efecto combinado
5 provoca la respuesta biológica o medicinal deseada. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente efectiva de coterapia que comprende la administración de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II), y por lo menos un antidepresivo, sería la cantidad del compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) y la cantidad del medicamento psicoactivo que, cuando se toman juntos o secuencialmente,
10 tienen un efecto combinado que es terapéuticamente eficaz. Además, será reconocido por el experto en la materia que en el caso de coterapia con una cantidad terapéuticamente efectiva, como en el ejemplo anterior, la cantidad del compuesto de fórmula 1 o fórmula 2, o la cantidad del medicamento psicoactivo pueden o no ser terapéuticamente efectivas individualmente.

15 Como se usan aquí, los términos “coterapia” y “terapia de combinación” significan el tratamiento de un sujeto en necesidad del mismo administrando uno o más compuestos de fórmula 1 o de fórmula 2, en combinación con uno o más medicamentos psicoactivos adicionales, en donde los compuestos de fórmula 1 o fórmula 2 y los medicamentos
20 psicoactivos adicionales se administran mediante cualquier medio adecuado, de forma simultánea, secuencial, separada, o en una sola formulación farmacéutica. Cuando los compuestos de fórmula 1 o fórmula 2 y los medicamentos psicoactivos adicionales se administran en forma de dosis

separadas, el número de dosis administradas por día de cada compuesto puede ser igual o diferente.

Los compuestos de fórmula 1 o fórmula 2 y los medicamentos psicoactivos adicionales se pueden administrar por vías de administración iguales o diferentes. Los ejemplos de métodos de administración adecuados incluyen, sin limitación, oral, intravenoso (i.v.), intramuscular (i.m.), subcutáneo (s.c.), transdérmico y rectal. Los compuestos también se pueden administrar directamente al sistema nervioso, incluyendo sin limitación las vías de administración intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal o periespinal, mediante suministro por medio de agujas o catéteres intracraneales o intervertebrales con o sin dispositivos de bomba. Los compuestos de fórmula 1 o fórmula 2 y los medicamentos psicoactivos adicionales se pueden administrar de acuerdo con regímenes simultáneos o alternantes, en tiempos iguales o diferentes durante la terapia, concurrentemente en formas divididas o individuales.

Una modalidad de la presente invención es un método para el tratamiento de los trastornos generalizados del desarrollo (PDD's), que incluyen: trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo de la niñez (CDD), trastorno de Rett, y PDD no especificado de otra manera (PDD-NOS), que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una combinación de uno o más compuestos de fórmula 1 o de fórmula 2, con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en estimulantes que incluyen sin limitación metilfenidato, anfetamina y modafinil;

tranquilizantes mayores como molindone, haloperidol y clorpromazina, tranquilizantes menores que incluyen benzodiazepinas, antidepresivos que incluyen sin limitación compuestos tricíclicos como imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, clomipramina, amoxapina, etcétera; compuestos tetracíclicos como maprotilina, etcétera; compuestos no cíclicos como nomifensina, etcétera; triazolopiridinas como trazodona, etcétera; inhibidores de la reincorporación de serotonina como fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina, etcétera; antagonistas del receptor de serotonina como nefazodona, etcétera; inhibidores combinados de la reincorporación de serotonina-noradrenérgicos como venlafaxina, milnacipran, etcétera; agentes serotoninérgicos específicos y noradrenérgicos como mirtazapina, etcétera; inhibidores de la reincorporación de noradrenalina tales como reboxetina, etcétera; antidepresivos atípicos como bupropión, etcétera; productos naturales como Kava-Kava, yerba de San Juan, etcétera; complementos dietéticos como s-adenosilmetionina, etcétera, inhibidores de la monoamino oxidasa como fenelzina, tranilcipromina, moclobemida, etcétera.

Preferiblemente, uno o más compuestos de fórmula 1 o fórmula 2 se administran en combinación con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en: estimulantes que incluyen sin limitación metilfenidato, anfetamina y modafinil; tranquilizantes mayores como molindone, haloperidol y clorpromazina, tranquilizantes menores que incluyen benzodiazepinas, antidepresivos que incluyen sin limitación compuestos

tricíclicos como imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, clomipramina, amoxapina; compuestos tetracíclicos como maprotilina; compuestos no cíclicos como nomifensina; triazolopiridinas como trazodona; inhibidores de la reincorporación de serotonina como

5 fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina; antagonistas del receptor de serotonina como nefazodona; inhibidores combinados de la reincorporación de serotonina-noradrenérgicos como venlafaxina, milnacipran; agentes serotoninérgicos específicos y noradrenérgicos como mirtazapina, etcétera; inhibidores de la reincorporación de noradrenalina tales como

10 reboxetina; antidepresivos atípicos como bupropión; productos naturales como Kava-Kava, yerba de San Juan; complementos dietéticos como s-adenosilmetionina, etcétera, inhibidores de la monoamino oxidasa como fenelzina, tranilcipromina, moclobemida.

Muy preferiblemente, uno o más de compuestos de fórmula 1 o

15 fórmula 2 se administran en combinación con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en estimulantes, tranquilizantes mayores, inhibidores de la monoamino oxidasa, compuestos tricíclicos e inhibidores de la reincorporación de serotonina.

Muy preferiblemente, uno o más compuestos de fórmula 1 o

20 fórmula 2 se administran en combinación con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en estimulantes e inhibidores de la reincorporación de serotonina.

Como se usa aquí, a menos que se indique de otra manera,

“halógeno” significa cloro, bromo, flúor, y yodo.

Como se usa aquí, a menos que se indique de otra manera, el término “alquilo”, usado solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas rectas y ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, etcétera. A menos que se indique de otra manera, cuando se usa “inferior” con alquilo significa una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono.

Como se usa aquí, a menos que se indique de otra manera, “alcoxi” denota un radical de éter de oxígeno de los grupos alquilo de cadena recta o ramificada anteriormente descritos, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi, etcétera.

Como se usa aquí, la notación “*” denota la presencia de un centro estereogénico.

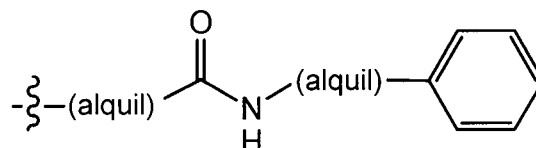
Cuando un grupo particular está “sustituido” (por ejemplo, alquilo, arilo, etcétera), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a cinco sustituyentes, de preferencia de uno a tres sustituyentes, muy de preferencia uno o dos sustituyentes, seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes.

Con respecto a los sustituyentes, el término “independientemente” significa que cuando es posible más de uno de tales sustituyentes, tales sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Bajo la nomenclatura estándar usada en toda esta descripción,

primero se describe la porción terminal de la cadena lateral designada, seguido por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. De esta manera, por ejemplo, un sustituyente “fenil-alquil-amino-carbonil-alquilo” se refiere a un grupo de la fórmula:

5



Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen por lo menos un centro quiral, pueden existir consecuentemente como enantiómeros. Adicionalmente, cuando los compuestos tienen dos o más centros quirales, pueden existir como diasterómeros. Se entiende que tales isómeros y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos pueden existir como polimorfos y como tal se consideran incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos en agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y tales solvatos también se consideran incluidos dentro del alcance de esta invención.

Para usarse en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a las “sales farmacéuticamente aceptables” inocuas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de acuerdo con esta invención o sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos

incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención llevan una porción ácida, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo sales de sodio o potasio; sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo sales de amonio cuaternario. De esta manera, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglucamina amonio, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato.

Los ácidos y bases representativas que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes:

ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos
 acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico,
 ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido
 (+)-alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico,
 5 ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico,
 ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido
 etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico,
 ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico,
 ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico,
 10 ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido
 ($\pm$)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido
 malónico, ácido ($\pm$)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-
 sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido
 nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido
 15 palmítico, ácido pamoico, ácido fosforico, ácido L-piroglutámico, ácido
 salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido
 succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico,
 ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico, y bases que incluyen amoniaco,
 L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol,
 20 dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina,
 N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio,
 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-
 pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina

e hidróxido de zinc.

Por ejemplo, los compuestos se pueden resolver en sus enantiómeros componentes mediante las técnicas estándares, tales como la formación de pares diasteroméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-d-tartárico o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico, seguido por cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también se pueden resolver mediante la formación de ésteres o amidas diasteroméricas, seguido por separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver usando una columna de HPLC quiral.

Además, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo uno o más de los compuestos de la invención aquí descritos, se pueden preparar mezclando íntimamente el compuesto o compuestos con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo oral, parenteral). De esta manera, para preparaciones orales líquidas como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, estabilizadores, agentes colorantes, etcétera; para preparaciones orales sólidas como polvos, cápsulas y tabletas, los

vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegradores, etcétera.

Las preparaciones orales sólidas también se pueden recubrir con sustancias tales como azúcares, o con recubrimientos entéricos, a fin de modular el sitio mayor de absorción. Para administración parenteral, el vehículo usualmente consistirá en agua estéril, y se pueden agregar otros ingredientes para aumentar la solubilidad o conservación. Las suspensiones o soluciones inyectables también se pueden preparar utilizando vehículos acuosos junto con los aditivos apropiados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente invención como ingrediente activo se mezclan íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica; dicho vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral, tal como intramuscular.

Para preparar las composiciones en formas de dosis orales, se puede usar cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Así, para preparaciones orales líquidas tales como por ejemplo suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, agentes colorantes, etcétera; para preparaciones orales sólidas, tales como por ejemplo polvos,

cápsulas, capletas, gelcaps y tabletas, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegradores, etcétera. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma de dosis unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se usan vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas se pueden recubrir con azúcar o se les puede dar un recubrimiento entérico mediante las técnicas estándares.

Para administración parenteral, el vehículo usualmente comprenderá agua estéril, y se pueden agregar otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad o para conservación. También se pueden preparar suspensiones o soluciones inyectables, en cuyo caso se pueden usar vehículos líquidos adecuados, agentes de suspensión, etcétera. Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán, por dosis unitaria, por ejemplo por tableta, cápsula, polvo, inyección, cucharadita, etcétera, una cantidad del ingrediente activo necesaria para suministrar una dosis efectiva como se describe arriba.

Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán por dosis unitaria, por ejemplo, por tableta, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita, etcétera, de aproximadamente 0.1-1000 mg, y se pueden dar en una dosificación de aproximadamente 0.01-200.0 mg/kg/día, de preferencia aproximadamente de 0.01 mg/kg/día a 100 mg/kg/día, de preferencia aproximadamente 0.5-50 mg/kg/día, de preferencia aproximadamente 1.0-

25.0 mg/kg/día, o cualquier escala dentro de ese intervalo. Sin embargo, las dosificaciones pueden variar dependiendo de las necesidades de los pacientes, la severidad de la condición a tratar y el compuesto usado. Se puede usar administración diaria o dosificación post-periódica.

- 5 Preferiblemente, estas composiciones están en formas de dosis unitarias tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosol dosificado o preparaciones líquidas para atomizar, gotas, ampolletas, dispositivos autoinyectores o supositorios, para su administración por vía oral, parenteral, intranasal
- 10 sublingual, o rectal, o para su administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición se puede presentar en una forma adecuada para su administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, se puede adaptar una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, para proveer una preparación de depósito para inyección
- 15 intramuscular.

- Para preparar composiciones farmacéuticas sólidas tales como las tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo los ingredientes de tableteo convencionales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico,
- 20 estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, o gomas y otros diluentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Cuando se dice que estas composiciones de preformulación son homogéneas, se entiende que el ingrediente activo está disperso uniformemente en toda la composición, de tal manera que la composición puede ser subdividida fácilmente en formas dosificadas igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosis unitarias del tipo arriba descrito, que contienen aproximadamente de 0.1 mg a 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Las tabletas o píldoras de la composición novedosa también se pueden recubrir o componer de otra forma para proveer una forma de dosis que produce la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender una dosis interna y un componente de dosis externa, esta última estando en forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que los componentes internos pasen intactos al duodeno o se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos; estos materiales incluyen varios ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales se pueden incorporar las composiciones novedosas de la presente invención para administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes convenientemente saborizados, suspensiones acuosas y oleosas y emulsiones saborizadas con

aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como también elixires y vehículos farmacéuticos similares. Agentes de suspensión o dispersión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales
5 tales como tragacanto, acacia, agar, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, o gelatina.

El método de tratamiento de los trastornos generalizados del desarrollo (PDD's) que incluyen: trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo de la niñez (CDD), trastorno de Rett, y PDD's no
10 especificados de otra manera (PDD-NOS), descritos en la presente invención, también se puede efectuar usando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos aquí definidos y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener
15 de 50 mg a 700 mg del compuesto, y puede ser constituida en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes que incluyen, sin limitación, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservadores, colorantes y recubrimientos.

20 Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, tabletas, capletas, cápsulas (cada una incluyendo formulaciones de liberación inmediata, liberación controlada y liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas tales como

soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una forma de dosis intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches transdérmicos muy conocidos para las personas con conocimientos medios en la materia. Desde luego, para administración en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosis será continua, mas bien que intermitente durante todo el régimen de dosificación.

Por ejemplo, para administración oral en forma de una tableta o cápsula, el componente activo se puede combinar con un vehículo inocuo farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua, etcétera. Además, cuando se desea o es necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes adecuados; lubricantes, agentes desintegradores y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, etcétera. Los

desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulsoa, agar, bentonita, goma de xantano, etcétera.

Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión adecuadamente saborizadas, tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo tragacanto, acacia, metilcelulosa, etcétera. Para administración parenteral son deseables las suspensiones y soluciones estériles. Cuando se desea administración intravenosa se usan preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservadores adecuados.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con los regímenes de dosificación establecidos, siempre que se requiera el tratamiento de los trastornos generalizados del desarrollo (PDD's) que incluyen: trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo de la niñez (CDD), trastorno de Rett, y PDD's no especificados de otra manera (PDD-NOS).

La dosificación diaria de los productos puede variar en una amplia gama de 0.01 mg/kg a 200 mg/kg por adulto humano por día. Para administración oral, preferiblemente las composiciones se proveen en forma de tabletas que contienen 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250, 400, 500, 600, 750 y 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al sujeto tratado. Una cantidad efectiva del fármaco se suministra ordinariamente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día. Preferiblemente, la escala es de aproximadamente 1.0 mg/kg a aproximadamente 20.0 mg/kg de

peso corporal por día, de preferencia de aproximadamente 2.0 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, de preferencia de aproximadamente 4.0 mg/kg a aproximadamente 12.0 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día.

- 5 Las dosificaciones óptimas por administrar pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la materia y varían con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación y el avance de la condición patológica. Además, habrá necesidad de ajustar la dosis a un grado terapéutico apropiado debido a los factores
- 10 asociados con el sujeto particular a tratar, que incluyen la edad, peso y dieta del paciente, y el tiempo de administración.

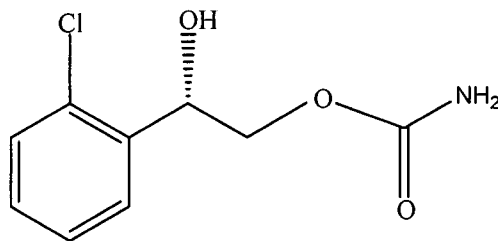
- El experto en la materia reconocerá que pruebas tanto *in vivo* como *in vitro* usando modelos de células o animal adecuados, conocidos y generalmente aceptados, son predictivos de la capacidad de un compuesto de
- 15 prueba para tratar o prevenir un trastorno dado.

- El experto en la materia también reconocerá que se pueden realizar pruebas clínicas humanas para la indicación de los trastornos generalizados del desarrollo (PDD's) que incluyen: trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo de la niñez (CDD), trastorno de Rett, y
- 20 PDD's no especificados de otra manera (PDD-NOS), incluyendo pruebas de primero en humanos, escalas de dosis y eficacia, en pacientes sanos o que padecen un trastorno dado, de acuerdo con los métodos conocidos en el campo clínico y médico.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a comprender la invención, y no se deben considerar limitativos en modo alguno de la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen más adelante. Todos los ejemplos que se dan más abajo utilizan uno de los compuestos de la invención. Este compuesto se muestra como la fórmula 7 anterior y será referido en los ejemplos siguientes como el compuesto # 7. La estructura del compuesto # 7 se muestra a continuación:

10



15

EJEMPLO 1

Prueba de rata dominante-sumisa *in vivo*

Efectos del compuesto # 7 en el modelo de animal de reacción dominante-sumisa de manía y depresión (DD02313)

20

En este estudio se examinan los efectos del compuesto # 7 sobre la conducta dominante o sumisa de pares de ratas que compiten por alimento. Se ha mostrado que los fármacos antimaníacos, que incluyen los anticonvulsivantes, disminuyen la dominación, y los fármacos antidepresivos

reducen la sumisión. Este modelo utiliza la conducta dominante como un modelo de manía, y la conducta sumisa como un modelo de depresión. La dominación y la sumisión se definen en una prueba de competencia y se mide con respecto al éxito relativo de dos ratas restringidas en alimento para
5 obtener el acceso a un alimentador. Las ratas se agrupan en pares aleatoriamente y se ponen en un aparato que les permite competir por una recompensa de alimento. La relación dominante-sumisa se desarrolla durante un periodo de 2 semanas. Los animales sumisos o dominantes en pares seleccionados después de dos semanas de entrenamiento se trataron por vía
10 oral 2 veces a la semana con el compuesto # 7, a 3 mg/kg o 30 mg/kg durante 5 semanas. La pareja del animal tratado con fármaco se trató con vehículo.

Una dosis de 30 mg/kg del compuesto # 7 aumentó la competitividad tanto en ratas dominantes como sumisas. Sin embargo el efecto del compuesto # 7 sobre las ratas sumisas fue más extenso y tuvo un
15 inicio más rápido. Este efecto fue significativo en las ratas sumisas después de la primera semana de tratamiento, mientras que para las ratas dominantes fue significativo después de la segunda semana del tratamiento. El compuesto # 7 a 3 mg/kg produjo diferentes efectos en ratas dominantes y sumisas. Disminuyó la competitividad de las ratas dominantes y no tuvo un
20 efecto sobre las ratas sumisas. La conclusión del estudio fue que el compuesto # 7 puede actuar como antidepresivo a dosis más altas, y a dosis más bajas este agente puede exhibir propiedades estabilizadoras del estado de ánimo en la manía aguda.

El objetivo de este estudio fue determinar si el compuesto # 7 es activo en el Modelo de Reducción de Conducta Sumisa (RSBM) de la depresión, y el Modelo de Reducción De Conducta Dominante (RDBM) de la manía. Se hicieron mediciones a dos dosis (3 mg/kg y 30 mg/kg) después de
5 administración oral dos veces al día (2/d.). El efecto del fármaco en el RDBM se comparó con el efecto de fluoxetina (10 mg/kg) y vehículo (metilcelulosa al 0.5%). El efecto del fármaco en el RDBM se comparó con el efecto del litio (100 mg/kg) y vehículo (metilcelulosa al 0.5%). Los puntos finales medidos fueron el desarrollo de una reducción significativa de conducta sumisa o
10 dominante y el tiempo de su inicio.

Se ha mostrado que la conducta dominante puede servir como un modelo de manía y la conducta sumisa como un modelo de depresión (Malatynska E, y otros "Reduction of submissive behavior in rats: a test for antidepressant drug activity". *Pharmacology* 2002; 64:8. y Malatynska E y
15 otros, "Dominant behavior measured in a competition test as a model of mania", en el International Behavioral Neuroscience Society Meeting, ed. IBNSCapri, Italia, 2002, p. 26).

El tratamiento del sujeto sumiso durante 3 semanas con imipramina, desipramina, o fluoxetina redujo de manera significativa y
20 dependiente de la dosis (fluoxetina) la conducta sumisa. El efecto fue atenuado después de terminar el tratamiento con desipramina. El tratamiento de ratas sumisas con el ansiolítico diazepam (véase Malatynska E, Goldenberg R, Shuck L, Haque A, Zamecki P, Crites G, Schindler N, Knapp R

J. 2Reduction of submissive behavior in rats: a test for antidepressant drug activity". *Pharmacology* 2002; 64:8), o el psicoestimulante anfetamina (observación no publicada), fue ineficaz.

5 Gardner ha sugerido que la conducta dominante está relacionada con la manía (para una revisión sobre la relación de conducta dominante-sumisa con la manía y la depresión véase Gardner R Jr. "Mechanisms in manic-depressive disorder: an evolutionary model". *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:1436.

10 Los presentes autores han mostrado que los fármacos usados comúnmente para aliviar la manía en la clínica, tales como cloruro de litio, valproato de sodio, carbamazepina y clonidina, reducen significativamente la conducta competitiva cuando se administran a ratas dominantes (véase Malatynska E, Rapp R, Crites G. "Dominant behavior measured in a competition test as a model of mania" en el International Behavioral
15 Neuroscience Society Meeting, ed. IBNSCapri, Italia, 2002, p 26).

El inicio de estos efectos para todos los fármacos probados fue similar al inicio de su efecto terapéutico en los pacientes. De esta manera, la conducta sumisa fue sensible a los antidepresivos y reducida selectivamente por ellos. La conducta dominante fue sensible a una gama de fármacos
20 usados para tratar la manía en los humanos.

Formación de la relación dominante-sumisa (DSR)

La DSR desarrollada por dos ratas que compiten por alimento utiliza el aparato de la figura 1.

- La metodología y equipo se describen en varias publicaciones (véase: Malatynska E, Goldenberg R, Shuck L, Haque A, Zamecki P, Crites G, Schindler N, Knapp R J. "Reduction of submissive behavior in rats: a test for antidepressant drug activity". *Pharmacology* 2002; 64:8; Malatynska E, Rapp
- 5 R, Crites G. "Dominant behavior measured in a competition test as a model of mania". en el International Behavioral Neuroscience Society Meeting, ed. IBNSCapri, Italia, 2002, p 26; Bonnet U. "Moclobemide: therapeutic use and clinical studies". *CNS Drug Rev* 2003; 9:97; Danysz W, Plaznik A, Kostowski W, Malatynska E, Jarbe T U, Hiltunen A J, Archer T. "Comparison of
- 10 desipramine, amitriptyline, zimeldine and alaproclate in six animal models used to investigate antidepressant drugs". *Pharmacol Toxicol* 1988; 62:42; Knapp R J, Goldenberg R, Shuck C, Cecil A, Watkins J, Miller C, Crites G, Malatynska E. "Antidepressant activity of memory-enhancing drugs in the reduction of submissive behavior model". *Eur J Pharmacol* 2002; 440:27;
- 15 Kostowski W, Malatynska E, Plaznik A, Dyr W, Danysz W. "Comparative studies on antidepressant action of alprazolam in different animal models". *Pol J Pharmacol Pharm* 1986; 38:471; Malatynska E, De Leon I, Allen D, Yamamura H I. "Effects of amitriptyline on GABA-stimulated $^{36}\text{Cl}^-$ uptake in relation to a behavioral model of depression". *Brain Res Bull* 1995; 37:53;
- 20 Malatynska E, Kostowski W. "The effect of antidepressant drugs on dominance behavior in rats competing for food". *Pol J Pharmacol Pharm* 1984; 36:531, y Malatynska E, Kostowski W. "Desipramine antagonizes clonidine-induced suppression of dominance in rats: possible involvement of amygdaloid nuclei".

Pol J Pharmacol Pharm 1988; 40:357).

En los experimentos descritos en este reporte, se usaron ratas Sprague-Dawley que pesaban de 160 g a 180 g. El análisis del desarrollo de una DSR entre ratas agrupadas en pares empieza con la asignación aleatoria de las ratas en pares. Las ratas de los pares se alojan separadamente entre las sesiones de prueba con otros animales en grupos de cuatro. Los animales son privados de alimento durante la noche y se les da libre acceso al agua.

La prueba incluye poner a cada miembro de un par en cámaras opuestas del aparato de prueba. Estas cámaras se conectan a través de un túnel estrecho con un pequeño recipiente de leche endulzada en el centro. Solo un animal a la vez puede tener acceso cómodo al alimentador. La prueba se realiza una vez al día durante un periodo de 5 minutos y se registra en tiempo que tarda cada animal en el alimentador. Al final del periodo de prueba de 5 minutos, los animales se separan, se regresan a sus jaulas y se les da libre acceso a alimento (alimento regular para animales pequeños de laboratorio), durante un periodo limitado (1 hora). Las pruebas se suspenden durante los fines de semana y los animales tienen libre acceso al alimento durante este tiempo.

Durante la primera semana de prueba (5 días), los animales se habitúan al medio nuevo. Durante esta primera semana de prueba (5 días) las puntuaciones de bebida varían considerablemente y estos datos se usan solo para detectar cualquier inversión aparente dentro de los pares de ratas probadas. La dominación se asigna al animal con la puntuación más alta

durante la segunda semana de prueba si cumple tres criterios. En primer lugar, debe haber una diferencia significativa (prueba t de dos colas, $P < 0.05$) entre las puntuaciones promedio diarias de bebida de los dos animales. En segundo lugar, la puntuación del animal dominante debe ser por lo menos 40% mayor que la puntuación del animal sumiso. En tercer lugar, no debe haber inversiones durante el proceso de observación de dos semanas. Aproximadamente 25% de los pares de animales iniciales cumplieron este criterio. Solo estos pares seleccionados continúan con el estudio durante las siguientes 3 a 6 semanas.

El cuadro 1 muestra el tiempo necesario y número de animales requeridos que completan una unidad experimental para estudiar un fármaco a una dosis o una raza de animal, para tener suficientes resultados para un análisis estadístico válido. El número de animales mostrado en el cuadro es típico de la puntuación manual.

CUADRO 1

Tabla de tiempo para la unidad experimental básica

Procedimiento	Tiempo	N de animales	N de animales seleccionados	N de pares con relación D/S
1a semana (habitución)	5 días	32		
2a semana (selección)	5 días	32	10-14	5-7
Administración de fármaco	3-6 semanas	10-14		5-7

D/S = dominación/sumisión
N = número de animales

Tratamiento farmacológico

El compuesto # 7 se evaluó en el modelo de reducción de conducta sumisa de rata (RSBM) de la depresión (Malatynska, E., Rapp, R., Harrawood, D., y Tunnicliff, G., *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 82
5 (2005) 306-313; Malatynska, E., y Knapp, R. J., *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 29 (2005) 715-737).

En los experimentos descritos en este reporte, cinco ratas sumisas se trataron por vía oral dos veces al día con el compuesto # 7 a 3 mg/kg, y otras cinco ratas sumisas se trataron con el compuesto # 7 a 30
10 mg/kg durante 5 semanas. Las ratas dominantes de todos estos pares se trataron (dos veces al día, vía oral) con vehículo (metilcelulosa al 0.5%). Los datos se compararon con los resultados de la serie experimental previa de los presentes autores, en donde ratas sumisas se trataron por vía intraperitoneal (i.p.) una vez al día con fluoxetina (10 mg/kg), y las ratas dominantes de estos
15 pares se trataron con vehículo (agua), n=6.

En una serie separada de experimentos, cinco ratas dominantes de dos grupos de animales agrupados en pares se trataron (2 veces al día, vía oral) con 3 mg/kg o 30 mg/kg del compuesto # 7 durante 5 semanas. Las ratas sumisas de estos pares se trataron (dos veces al día, vía oral) con
20 vehículo (metilcelulosa al 0.5%). Los datos se compararon con los resultados de la serie experimental previa de los presentes autores, en donde ratas dominantes se trataron vía i.p. con cloruro de litio (100 mg/kg) y las ratas sumisas de estos pares se trataron con vehículo (agua), n=4.

Hubo un grupo de control para ambas series de experimentos con el compuesto # 7, para mostrar la estabilidad de DSR en donde las dos ratas del par, dominante y sumisa, se trataron con metilcelulosa al 0.5%, n=8.

Procesamiento de datos y análisis estadístico

5 El punto final medido en estos experimentos fue el tiempo que se tardan las ratas individualmente en el alimentador durante la sesión diaria de 5 minutos. Después se calculó el promedio de la semana (figuras 2 y 4). Frecuentemente el efecto del tratamiento se captura mejor como el nivel de dominación del par, porque el desempeño de la rata del par tratada con

10 vehículo es hasta cierto grado dependiente del desempeño de la rata tratada con fármaco. El nivel de dominación se define como la diferencia de las puntuaciones diarias promediadas de bebida durante una semana de 5 días, y refleja la conducta de los dos animales del par. El nivel de desempeño para diferentes pares de ratas dominantes y sumisas puede variar en la segunda

15 semana del estudio, de modo que los datos de todas las ratas se normalizaron a este nivel de semana inicial (figuras 3 y 5). De esta manera, el % de nivel de dominación se calculó de acuerdo con la fórmula: $\% DL = (T_D - T_S) \text{ semana } n \times 100 / (T_D - T_S) \text{ semana } 2$, siendo DL=nivel de dominación, T_D =tiempo que tarda la rata dominante, T_S =tiempo que tarda la rata sumisa, semana n= semana de

20 prueba n, semana 2 (figuras. 2 y 4) o 0 (figuras 3 y 5) = a semana inicial (selección).

La diferencia significativa en el tiempo que tardan las parejas de ratas en el alimentador se calculó usando la prueba t de dos colas (Microsoft

Excel). Las diferencias significativas entre el tiempo que se tardan en el alimentador las ratas tratadas con diferentes fármacos se determinaron por análisis de varianza (ANOVA), seguido por la prueba de comparaciones múltiples de Bonferroni, usando el software GraphPad Prism (GraphPad Prism Software, Inc., San Diego, California).

Las figuras 2 y 4 muestran datos que representan el desempeño de parejas de ratas dominantes y sumisas en la prueba de competencia de alimento. En el experimento representado en las figuras 2A y 2B, las ratas sumisas, y en las figuras 4A y 4B las ratas dominantes, se trataron con 3 mg/kg o 30 mg/kg del compuesto # 7. Las otras ratas de las parejas respectivas siempre se trataron con vehículo. Los datos de control positivo y negativo se muestran en los paneles C y D de las figuras 2 y 4. El control positivo para el tratamiento de la rata sumisa fue provisto por el inhibidor de la reincorporación de serotonina fluoxetina (10 mg/kg, figura 2C), y para el tratamiento de rata dominante por el fármaco antimaníaco litio (100 mg/kg, figura 4C). Las ratas dominantes y sumisas de cada par tratadas simultáneamente con vehículo suministraron los controles negativos para ambas series experimentales (figuras 2D y 4D). La variable dependiente en estos experimentos fue el tiempo tardado en el alimentador en segundos (eje y), y la variable independiente fue la duración de los experimentos en semanas (eje x). Los datos de la semana de habituación se omitieron. Los datos se graficaron empezando la segunda semana referida como semana inicial o semana de selección. En esta semana, el desempeño de todas las

ratas dominantes y sumisas es significativamente diferente. Este significado se pierde si el tratamiento tiene un efecto, o permanece estable si el tratamiento no tiene un efecto.

Se debe notar de las figuras 2 y 4 que el fármaco afecta principalmente al animal tratado, observado como aumento de la competitividad de la rata sumisa tratada con antidepresivo, o disminución de competitividad de la rata dominante tratada con fármaco antimaníaco. Los datos transformados como se describe en la sección de métodos (3.3) se presentan en las figuras 3 y 5. El nivel de dominación de la semana inicial se marca como 100% para la semana 0, antes de la semana de tratamiento. Los valores del nivel de dominación en las semanas de tratamiento posteriores 1-5 (eje x) se presentan como datos transformados de acuerdo con la fórmula anteriormente descrita (sección de métodos, 3.3). Los datos se presentan en la figura 3 para el tratamiento de rata sumisa del par, y en la figura 5 para el tratamiento de rata dominante del par. Esta comparación confirma los efectos observados en los datos brutos y facilita la comparación de los efectos de tratamiento.

Efectos del compuesto # 7 sobre las ratas sumisas

El compuesto # 7 a 3 mg/kg no tiene ningún efecto sobre la conducta de la rata sumisa, de forma similar a las ratas sumisas tratadas con vehículo (figuras 2A y 2B). Sin embargo, a la dosis más alta (30 mg/kg), el compuesto # 7 aumentó significativamente la competitividad de la rata sumisa (figuras 2B y 3), en comparación con las ratas sumisas tratadas con vehículo

en el nivel de la semana correspondiente (figura 2D y figura 3). Esto fue similar a las ratas sumisas tratadas con fluoxetina.

Compuesto # 7 (figuras 2C y 3).

De esta manera, el compuesto # 7 tiene la misma eficacia que la fluoxetina pero el inicio de su efecto es más rápido. El compuesto # 7 (30 mg/kg) aumentó la competitividad de las ratas sumisas después de una semana de tratamiento, mientras que el efecto de fluoxetina fue significativo apenas después de tres semanas de tratamiento.

Efectos del compuesto # 7 sobre las ratas dominantes

El compuesto # 7 a 3 mg/kg redujo el desempeño de las ratas dominantes (figuras 4A y 5). Este efecto fue significativo después de tres semanas de tratamiento. El grado e inicio del efecto no fue significativamente diferente del efecto del litio (figuras 4C y 5). A la dosis más alta (30 mg/kg), el compuesto # 7 aumentó significativamente la competitividad de las ratas dominantes (figura 4B), en comparación con las ratas dominantes tratadas con agua (figuras 4D y 5). Este efecto fue opuesto al efecto del litio y al efecto del compuesto # 7 a la dosis de 3 mg/kg. El inicio de este efecto ocurrió después de dos semanas de tratamiento.

El hallazgo principal de este estudio es que el compuesto # 7 afecta la conducta competitiva de las ratas tanto dominantes como sumisas. Los efectos del compuesto # 7 para reducir la conducta dominante y aumentar la competitividad de las ratas sumisas ocurrieron a dosis diferentes. Aunque la conducta dominante se redujo a la dosis de 3 mg/kg, la reducción de la

conducta sumisa fue más pronunciada a 30 mg/kg. La dosis de 30 mg/kg aumentó la competitividad en las ratas tanto dominantes como sumisas. Sin embargo, el efecto del compuesto # 7 sobre las ratas sumisas fue más extenso y con un inicio más rápido. Este efecto fue significativo en las ratas

5 sumisas después de la primera semana de tratamiento, mientras que para las ratas dominantes fue significativo solo después de la cuarta semana de tratamiento. Como se mostró que la conducta dominante de las ratas competitivas modela la manía, y que la conducta sumisa modela la depresión (véase Malatynska E, Goldenberg R, Shuck L, Haque A, Zamecki P, Crites G,

10 Schindler N, Knapp R J. "Reduction of submissive behavior in rats: a test for antidepressant drug activity". *Pharmacology* 2002; 64:8, y Malatynska E, Rapp R, Crites G. "Dominant behavior measured in a competition test as a model of mania", en el International Behavioral Neuroscience Society Meeting, ed. IBNSCapri, Italia, 2002, p 26), es posible que el compuesto # 7 pueda tener

15 una actividad estabilizadora del estado de ánimo en ambas fases de los trastornos bipolares, la depresión y la manía.

La conducta dominante-sumisa entre animales puede modelar los trastornos del estado de ánimo humano. La conducta sumisa tiene características de depresión humana que se pueden modelar usando ratas o

20 ratones en un paradigma de conducta referido como el RSBM, en el cual la conducta sumisa es reducida con fármacos antidepresivos. Una propuesta análoga, referida como RDBM, es sensible a los fármacos usados para tratar la manía. Ningún modelo, ni RDBM ni RSBM es un modelo completo del

trastorno bipolar, pero se pueden usar juntos para modelar los polos individuales de los síntomas bipolares. En este momento, el RSBM está mejor establecido que el RDBM. Los estudios que confirman la validez del modelo RDBM se deben extender. Este estudio muestra claramente que las

5 ratas con diferentes rasgos de comportamiento reaccionan diferentemente al mismo agente anticonvulsivante. Este es un hallazgo importante ya que también ocurre respuesta diversa al tratamiento en la clínica. Solo aproximadamente de 40 % a 70 % de los pacientes maniacos o depresivos responden a un fármaco antimaniaco o antidepresivo dado, y la razón de esta

10 limitación se desconoce. Se requiere trabajo adicional con este modelo sobre los mecanismos de la resistencia al tratamiento.

Los presentes autores concluyen que el compuesto # 7 aumenta, de manera dependiente de la dosis, la competitividad de las ratas sumisas, y por lo tanto puede actuar como un antidepresivo. El compuesto # 7 a dosis

15 bajas reduce la conducta dominante de la rata. De esta manera, este agente puede exhibir propiedades estabilizadoras del estado de ánimo en la manía aguda a dosis bajas.

Referencias

1. Malatynska E, Goldenberg R, Shuck L, Haque A, Zamecki P, Crites G, Schindler N, Knapp RJ. "Reduction of submissive behavior in rats: a test for antidepressant drug activity". *Pharmacology* 2002; 64:8.
2. Malatynska E, Rapp R, Crites G. "Dominant behavior measured in

a competition test as a model of mania", en el International Behavioral Neuroscience Society Meeting, ed. IBNSCapri, Italia, 2002, p 26.

- 5 3. Gardner R Jr. "Mechanisms in manic-depressive disorder: an evolutionary model". *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:1436.
4. Ernst CL, Goldberg JF. "Antidepressant properties of anticonvulsant drugs for bipolar disorder". *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23:182.
- 10 5. Carpenter LL, Leon Z, Yasmin S, Price LH. "Do obese depressed patients respond to topiramate? A retrospective chart review". *J Affect Disord* 2002; 69:251.
6. McElroy SL, Zarate CA, Cookson J, Suppes T, Huffman RF, Greene P, Ascher J. "A 52-week, open-label continuation study of lamotrigine in the treatment of bipolar depression". *J Clin*
15 *Psychiatry* 2004;65:204.
7. Bonnet U. "Moclobemide: therapeutic use and clinical studies". *CNS Drug Rev* 2003;9:97.
8. Danysz W, Plaznik A, Kostowski W, Malatynska E, Jarbe TU, Hiltunen AJ, Archer T. "Comparison of desipramine, amitriptyline,
20 zimeldine and alaproclate in six animal models used to investigate antidepressant drugs". *Pharmacol Toxicol* 1988;62:42.
9. Knapp RJ, Goldenberg R, Shuck C, Cecil A, Watkins J, Miller C, Crites G, Malatynska E. "Antidepressant activity of memory-

enhancing drugs in the reduction of submissive behavior model".

Eur J Pharmacol 2002;440:27.

10. Kostowski W, Malatynska E, Plaznik A, Dyr W, Danysz W.

"Comparative studies on antidepressant action of alprazolam in
different animal models". *Pol J Pharmacol Pharm* 1986;38:471.

11. Malatynska E, De Leon I, Allen D, Yamamura HI. "Effects of
amitriptyline on GABA-stimulated $^{36}\text{Cl}^-$ uptake in relation to a
behavioral model of depression". *Brain Res Bull* 1995;37:53.

12. Malatynska E, Kostowski W. "The effect of antidepressant drugs on
dominance behavior in rats competing for food". *Pol J Pharmacol
Pharm* 1984;36:531.

13. Malatynska E, Kostowski W. "Desipramine antagonizes clonidine-
induced suppression of dominance in rats: possible involvement of
amygdaloid nuclei". *Pol J Pharmacol Pharm* 1988;40:357.

EJEMPLO 2

Efectos del compuesto # 7 en el modelo de agresión inducida por aislamiento

El compuesto de prueba usado en este reporte es el mismo
usado en el ejemplo 1 y es referido como el compuesto # 7, mostrado como la
fórmula # 7 en la especificación de esta solicitud de patente. Como se expone
más abajo con detalle, los datos del experimento mostraron que el compuesto

de prueba administrado por vía oral a dosis de 40-mg/kg, inhibió la conducta agresiva inducida por aislamiento en pares de ratones probados una hora después de la administración. Este efecto antiagresivo del compuesto de prueba no está relacionado con la sedación. El efecto farmacológico

5 mostrado por el compuesto de prueba para inhibir la agresión inducida por aislamiento en este modelo de animal, sugiere que este compuesto tendría un efecto benéfico sobre la agresividad en los humanos y podría mejorar el control de los impulsos, y por lo tanto probablemente es útil en el tratamiento de los trastornos generalizados del desarrollo (PDD's) que incluyen: trastorno

10 autista, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo de la niñez (CDD), trastorno de Rett, y PDD's no especificados de otra manera (PDD-NOS), en los humanos.

Los efectos del compuesto de prueba sobre la conducta agresiva de ratones albinos Crl:CD-1(ICR)BR se evaluaron usando el paradigma de

15 agresión inducida por aislamiento.

El compuesto de prueba a 40 mg/kg, por vía oral, inhibió de manera estadísticamente significativa la conducta agresiva inducida por aislamiento en pares de ratones probados una hora después de la administración ($p < 0.05$). El compuesto de prueba a 20 mg/kg por vía oral

20 también acortó significativamente el inicio de pelea en el grupo tratado, en comparación con el grupo tratado con vehículo correspondiente 4 horas después de la administración. Los efectos del compuesto de prueba sobre la conducta general se evaluaron por observación visual usando una lista de

verificación de conductas. No se observaron signos de conducta ni físicos en los ratones que recibieron el compuesto de prueba a dosis de hasta 100 mg/kg por vía oral; el compuesto de prueba administrado a 300 mg/kg por vía oral produjo sedación. Los resultados sugieren que la actividad antiagresiva del compuesto de prueba a 40 mg/kg por vía oral no está relacionada con la sedación.

Ratones albinos machos Crl:CD-1(ICR)BR se pusieron en ayuno durante la noche, se alojaron individualmente durante 5 semanas en jaulas de plástico sobre camas de virutas de madera. Subsiguientemente se agruparon en pares durante 1 minuto, todos los días durante varios días, alojando individualmente un ratón (intruso) en la jaula de otro ratón alojado individualmente (residente). El agrupamiento en pares de 1 minuto de ratón intruso y residente provoca conducta agresiva. Los pares de ratones que muestran conducta agresiva consistente cuando se juntan durante 1 minuto durante varios días, se seleccionan como los sujetos para las pruebas farmacológicas.

El compuesto de prueba (10 mg/kg a 40 mg/kg por vía oral), o el vehículo (metocel; solución de hidroxipropilmetilcelulosa al 0.5 %, p/v) se administró al ratón residente e intruso (10 mL/kg). Una y 4 horas después de la dosificación, los ratones se juntaron y se registró el inicio de la pelea. Los pares de ratones que no pelean en el transcurso de 1 minuto se separaron. Se registró la duración de la pelea durante un periodo de prueba de 1 minuto. Los ratones se reutilizaron en este procedimiento después de varios días y

hasta 1 semana para permitir el metabolismo y la eliminación de los compuestos de prueba. Los ratones pesaron de 32 g a 49 g al momento de las pruebas y se pusieron en ayuno durante la noche antes de la dosificación. Los ratones se sometieron a eutanasia con CO₂ si estaban enfermos o lesionados.

Los resultados se expresan como las medianas del inicio de la pelea y la mediana de la duración de la pelea en los grupos tratados con vehículo y tratados con fármaco. El significado estadístico de un aumento en la mediana del inicio, o una reducción en la mediana de duración de la pelea en los pares de ratones, dado el compuesto de prueba o su vehículo 1 y 4 horas después de la administración, se determinó usando la prueba de Wilcoxon no paramétrica ($p < 0.05$, 1 cola).

El compuesto de prueba a 40 mg/kg por vía oral inhibió la conducta agresiva inducida por aislamiento en los pares de ratones probados 1 hora después de la administración, como se muestra por una reducción estadísticamente significativa ($p < 0.5$; sumas de rango de Wilcoxon, 1 cola) de la mediana de la duración de pelea en comparación con el grupo correspondiente tratado con vehículo (véase el cuadro 1A). Cuando las pruebas se repitieron 4 horas después de la administración, el inicio de la pelea en el grupo al que se le administró el compuesto de prueba a 20 mg/kg por vía oral fue, de forma estadísticamente significativa, más corto que en el grupo correspondiente tratado con vehículo (véase el cuadro 1B).

El significado biológico de esta reducción en el inicio de la pelea

es incierto, porque la mediana de la duración de la pelea no fue afectado en ningún grupo al que se administró el compuesto de prueba y probado 4 horas después de la administración, en comparación con los grupos correspondientes tratados con vehículo (véanse los cuadros 1A y 1B más
5 abajo).

En conclusión, la actividad antiagresiva del compuesto de prueba a 40 mg/kg por vía oral, no estuvo relacionada con la sedación, porque no se observaron efectos relacionados con el SNC en otros ratones hasta 4 horas después de la administración del compuesto de prueba, a 40 mg/kg o 100
10 mg/kg por vía oral, aunque el compuesto de prueba a 300 mg/kg por vía oral produjo efectos relacionados con el SNC en los ratones bajo las condiciones de prueba usadas (véase el cuadro 2).

CUADRO 1A

Efecto del compuesto de prueba sobre la mediana del inicio y de la duración de la pelea inducida por aislamiento en pares de ratones

5

1 hora después de la administración						
Tratamiento	mg/kg vía oral	N ^a	Mediana del inicio (s)	P	Mediana de la duración	P
Vehículo	0	11	13	---	19	---
Compuesto de prueba	10	12	5	0.174	28	0.289
Vehículo	0	10	8	---	14	---
Compuesto de prueba	20	10	11	0.259	20	0.325
Vehículo	0	18	13	---	19	---
Compuesto de prueba	30	17	14	0.375	18	0.5
Vehículo	0	10	8	---	14	---
Compuesto de prueba	40	10	40	0.071	0.5 ^b	0.035

10

a- Número de pares de ratones.
b- En comparación con el tratamiento con vehículo, realizado el mismo día, el compuesto experimental produjo un aumento o disminución estadísticamente significativa en el inicio o duración de la pelea en los ratones apareados aislados ($p<0.05$, sumas de rango de Willcoxon, 1 cola).

CUADRO 1B

15

4 horas después de la administración						
Tratamiento	mg/kg vía oral	N ^a	Mediana del inicio (s)	P	Mediana de la duración	P
Vehículo	0	11	34	---	2	---
Compuesto de prueba	10	12	4	0.092	6	0.366
Vehículo	0	10	50	---	12	---
Compuesto de prueba	20	10	4 ^b	0.036	26	0.078
Vehículo	0	18	34	---	2	---
Compuesto de prueba	30	17	4	0.32	9.5	0.215
Vehículo	0	10	50	---	12	---
Compuesto de prueba	40	10	17	0.255	20	0.281

20

a- Número de pares de ratones.
b- En comparación con el tratamiento con vehículo, realizado el mismo día, el compuesto experimental produjo un aumento o disminución estadísticamente significativa en el inicio o duración de la pelea en los ratones apareados aislados ($p<0.05$, sumas de rango de Willcoxon, 1 cola).

CUADRO 2

Efectos de la administración oral del compuesto de prueba sobre la conducta general de ratones machos

5	Número de ratones afectados (N=3/grupo)					
	mg/kg vía oral ^a					
	40		100		300	
	1 h	4h	1h	4h	1h	4h
Signos físicos y de conducta						
Disminución de actividad de campo abierto	0	0	0	0	3	2
Deterioro de pantalla horizontal	0	0	0	0	3	2
Desempeño						
Ataxia locomotora	0	0	0	0	0	2
Tono blando del cuerpo	0	0	0	0	3	2
Pérdida del reflejo de enderezamiento	0	0	0	0	3	0
10 Pérdida del reflejo corneal	0	0	0	0	3	0
Pérdida del reflejo pinal	0	0	0	0	3	0
Tono de extremidad extensora (extremidad trasera)	0	0	0	0	3	2
Deterioro del reflejo de la ubicación visual	0	0	0	0	3	0
Disminución del reflejo de sobresalto	0	0	0	0	3	0
Reducción de plasticidad de la piel	0	0	0	0	3	0
Ausencia de la respuesta al pellizco de la cola	0	0	0	0	3	0
Respuesta pasiva al manejo	0	0	0	0	3	0

15 ^a El compuesto de prueba se suspendió en el vehículo, que consistió en hidroxipropilmetilcelulosa acuosa al 0.5% p/v, aproximadamente 4000 cps; GFI-90000-000-E-004X, lote 9428N.

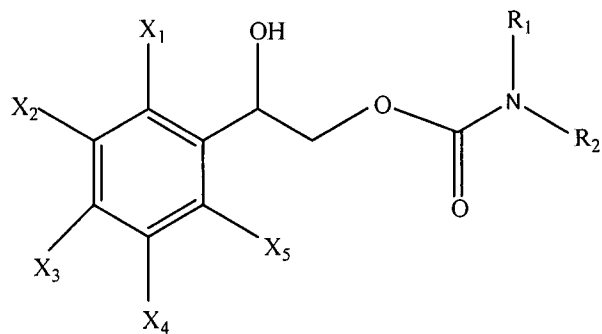
Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos provistos con fines ilustrativos, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones o modificaciones usuales que entran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

20

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

- 1.- Un método de tratamiento de los trastornos generalizados del desarrollo (PDD's) que incluyen: trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo de la niñez (CDD), trastorno de Rett, y PDD's no especificados de otra manera (PDD-NOS), que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 1 o de fórmula 2:

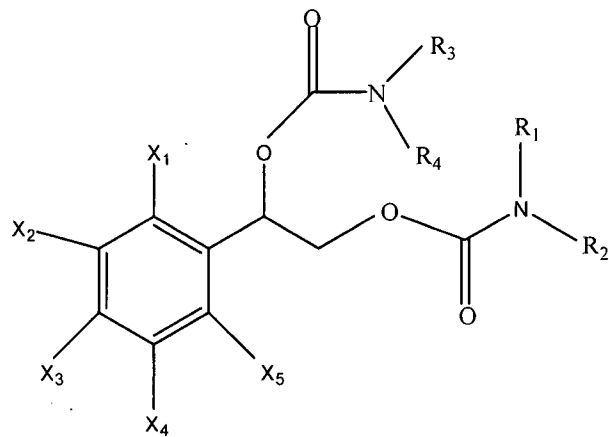
10



15

Fórmula 1

20

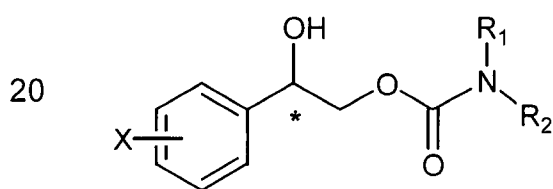


Fórmula 2

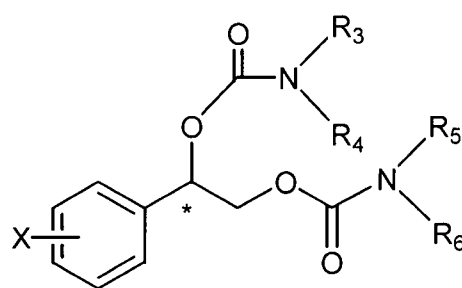
o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno o alquilo de C_1 - C_4 , en donde el alquilo de C_1 - C_4 no está sustituido o está sustituido con fenilo, y en donde el fenilo no está sustituido o está sustituido con hasta cinco
 5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo de C_1 - C_4 , alcoxi de C_1 - C_4 , nitro, ciano y amino, en donde el amino opcionalmente está mono- o disustituido con alquilo de C_1 - C_4 , y X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, o yodo.

2.- El método que se reclama en la reivindicación 1, en donde X
 10 es un sustituyente cloro en la posición orto del anillo de fenilo, y en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan de hidrógeno.

3.- Un método de tratamiento de los trastornos generalizados del desarrollo (PDD's), que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un enantiómero, o una
 15 sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmula (I) y de fórmula (II), o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmula (I) y de fórmula (II):



Fórmula (I)



Fórmula (II)

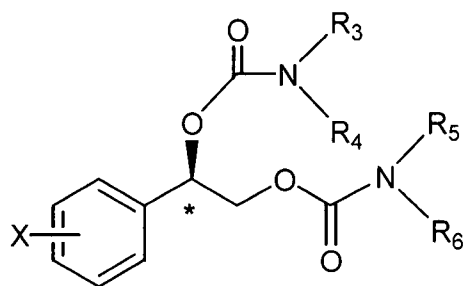
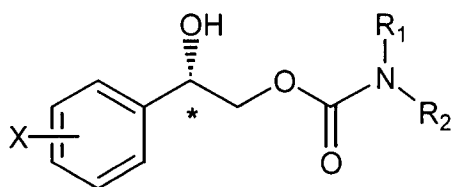
en donde el fenilo está sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo; y R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C₁-C₄; en donde el alquilo de C₁-C₄ está sustituido opcionalmente con fenilo (en donde el fenilo está sustituido opcionalmente con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, nitro y ciano).

4.- El método que se reclama en la reivindicación 3, en donde X es un sustituyente cloro en la posición orto del anillo de fenilo, y en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan de hidrógeno.

5.- El método que se reclama en la reivindicación 3, en donde un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmula (I) y de fórmula (II) predomina en una cantidad de aproximadamente 90% o más.

6.- El método que se reclama en la reivindicación 3, en donde un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmula (I) y de fórmula (II) predomina en una cantidad de aproximadamente 98% o más.

7.- El método que se reclama en la reivindicación 3, en donde el enantiómero seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmula (I) y de fórmula (II) es un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmula (Ia) y de fórmula (IIa):



5

Fórmula (Ia)

Fórmula (IIa)

en donde el fenilo está sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo; y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_1 - C_4 ; en donde el alquilo de C_1 - C_4 está sustituido opcionalmente con fenilo, en donde el fenilo está sustituido opcionalmente con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_1 - C_4 , alcoxi de C_1 - C_4 , amino, nitro y ciano.

15

8.- El método que se reclama en la reivindicación 7, en donde X es un sustituyente cloro en la posición orto del anillo de fenilo, y en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan de hidrógeno.

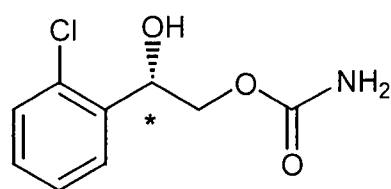
9.- El método que se reclama en la reivindicación 7, en donde un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmula (Ia) y de fórmula (IIa) predomina en una cantidad de aproximadamente 90% o más.

10.- El método que se reclama en la reivindicación 7, en donde un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de

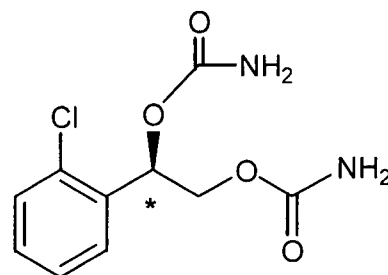
fórmula (Ia) y de fórmula (IIa) predomina en una cantidad de aproximadamente 98% o más.

11.- El método que se reclama en la reivindicación 3, en donde el enantiómero seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmula (I) y de fórmula (II) es un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmula (Ib) y de fórmula (IIb), o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

10



Fórmula (Ib)



Fórmula (IIb)

12.- El método que se reclama en la reivindicación 11, en donde un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmula (Ib) y de fórmula (IIb) predomina en una cantidad de aproximadamente 90% o más.

13.- El método que se reclama en la reivindicación 11, en donde un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmula (Ib) y de fórmula (IIb) predomina en una cantidad de aproximadamente 98% o más.

14.- El método que se reclama en la reivindicación 11, en donde el enantiómero es de la fórmula (Ib) y predomina en una cantidad de 98% o

más.

15.- El método que se reclama en la reivindicación 1, en donde el trastorno generalizado del desarrollo (PDD) es el trastorno autista.

16.- El método que se reclama en la reivindicación 1, en donde el
5 trastorno generalizado del desarrollo (PDD) es el trastorno de Asperger.

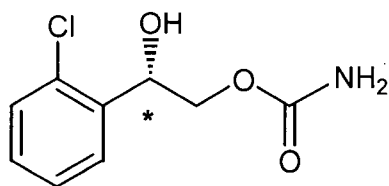
17.- El método que se reclama en la reivindicación 1, en donde el trastorno generalizado del desarrollo (PDD) es el trastorno desintegrativo de la niñez (CDD).

18.- El método que se reclama en la reivindicación 1, en donde el
10 trastorno generalizado del desarrollo (PDD) es el trastorno de Rett.

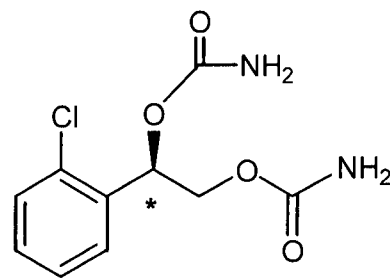
19.- El método que se reclama en la reivindicación 1, en donde el trastorno generalizado del desarrollo (PDD) es un PDD no especificado de otra manera (PDD-NOS).

20.- Un método de tratamiento de los trastornos generalizados
15 del desarrollo (PDD's), que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de fórmula (Ib) y de fórmula (IIb), que predomina en una cantidad de 98% o más:

20



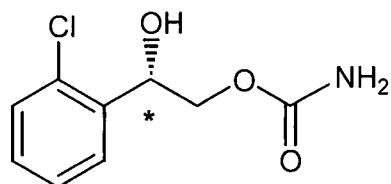
Fórmula Ib



Fórmula IIb

21.- Un método de tratamiento de los trastornos generalizados del desarrollo (PDD's), que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula Ib, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



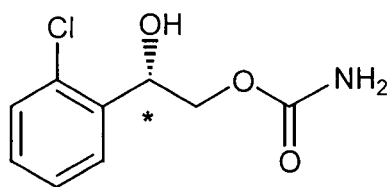
Fórmula Ib

10

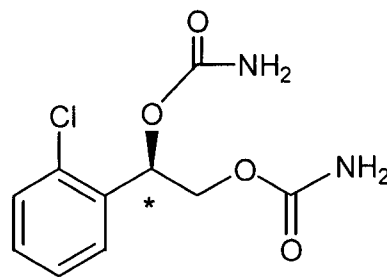
22.- El método que se reclama en la reivindicación 21, en donde el trastorno generalizado del desarrollo (PDD) es el autismo.

23.- Un método de tratamiento de los trastornos generalizados del desarrollo (PDD's), que comprende administrar a un sujeto en necesidad de coterapia una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un medicamento psicoactivo adicional y un compuesto de fórmula Ib o de fórmula IIb:

20



Fórmula Ib



Fórmula IIb

24.- El método que se reclama en la reivindicación 23, en donde

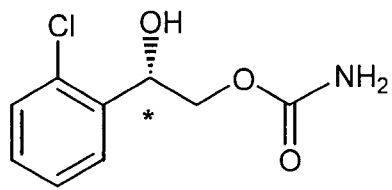
el medicamento psicoactivo adicional se selecciona del grupo que consiste en: estimulantes que incluyen metilfenidato, anfetamina y modafinil; tranquilizantes mayores como molindone, haloperidol y clorpromazina, tranquilizantes menores que incluyen benzodiazepinas, antidepresivos que

5 incluyen sin limitación compuestos tricíclicos como imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, doxepina, protriptilina, trimipramina, clomipramina, amoxapina, etcétera; compuestos tetracíclicos como maprotilina, etcétera; compuestos no cíclicos como nomifensina, etcétera; triazolopiridinas como trazodona, etcétera; inhibidores de la reincorporación de serotonina como

10 fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina, etcétera; antagonistas del receptor de serotonina como nefazodona, etcétera; inhibidores combinados de la reincorporación de serotonina-noradrenérgicos como venlafaxina, milnacipran, etcétera; agentes serotoninérgicos específicos y noradrenérgicos como mirtazapina, etcétera; inhibidores de la reincorporación

15 de noradrenalina tales como reboxetina, etcétera; antidepresivos atípicos como bupropión, etcétera; productos naturales como Kava-Kava, yerba de San Juan, etcétera; complementos dietéticos como s-adenosilmetionina, etcétera, inhibidores de la monoamino oxidasa como fenelzina, tranilcipromina, moclobemida.

20 25.- Un método de tratamiento de los trastornos generalizados del desarrollo (PDD's), que comprende administrar a un sujeto en necesidad de coterapia una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un medicamento psicoactivo adicional y un compuesto de fórmula Ib:



Fórmula Ib

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

1/7

FIG. 1

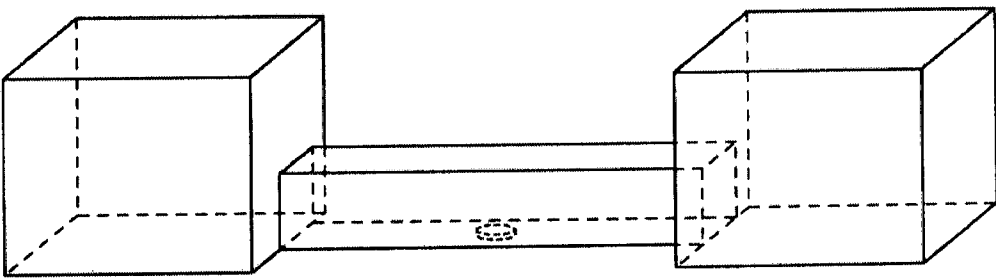


FIG. 2A

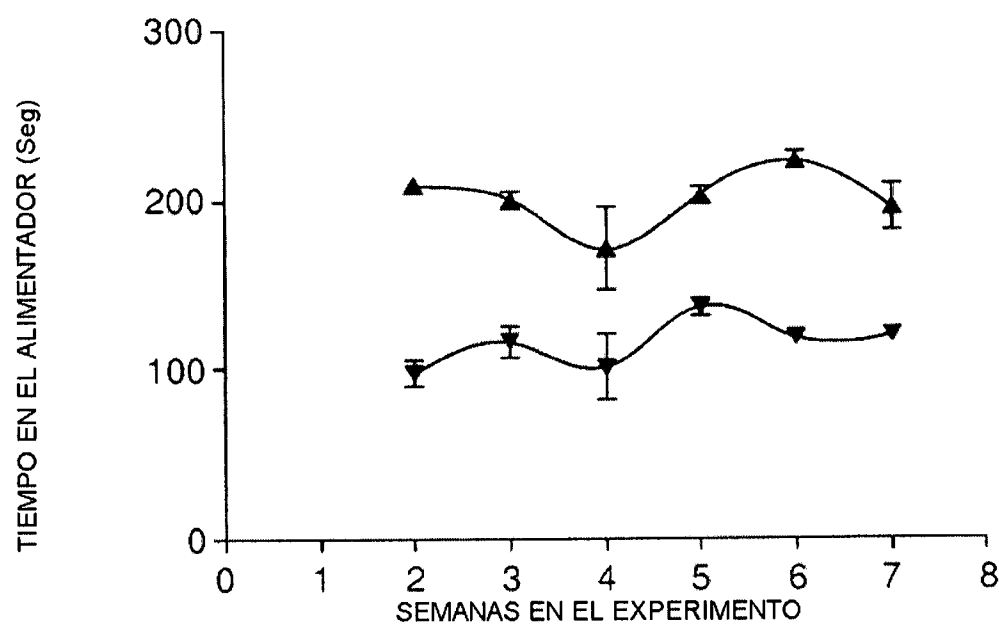


FIG. 2B

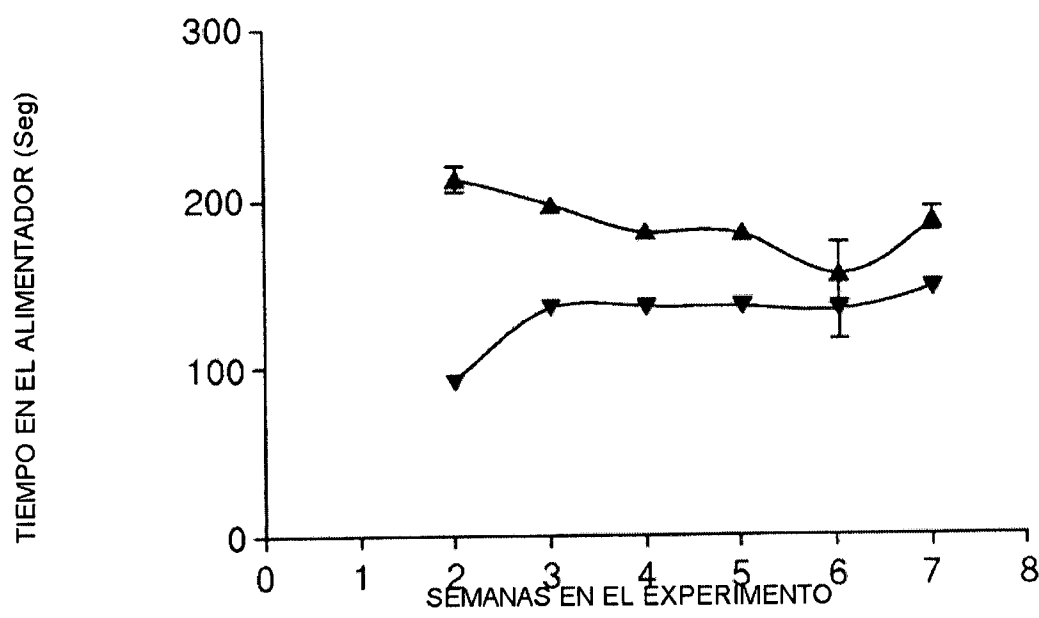


FIG. 2C

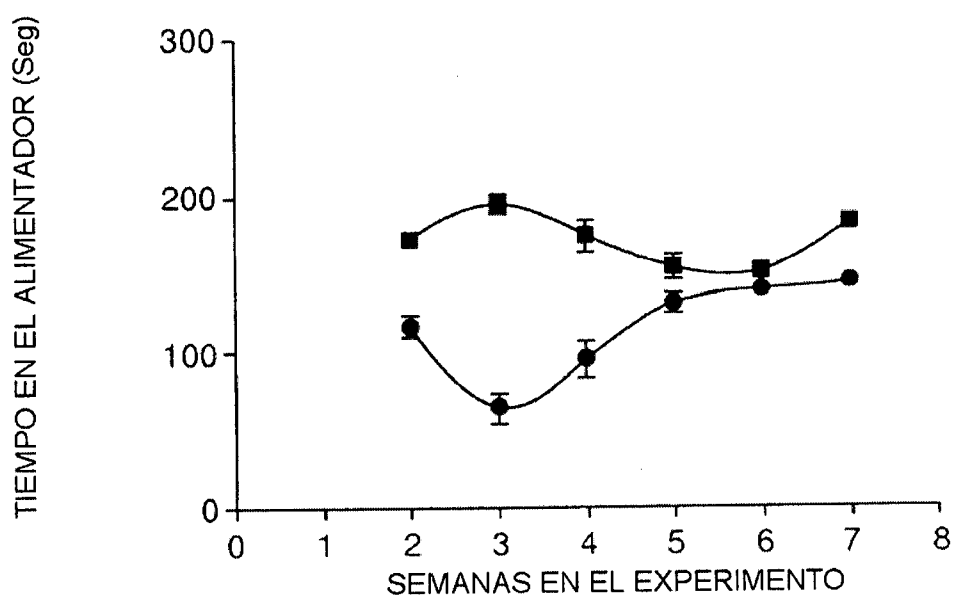


FIG. 2D

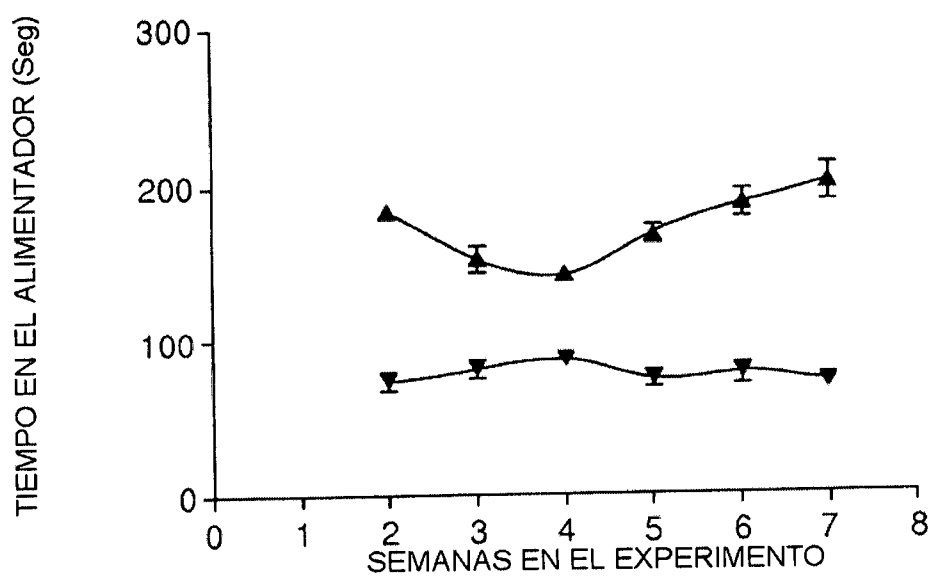


FIG. 3

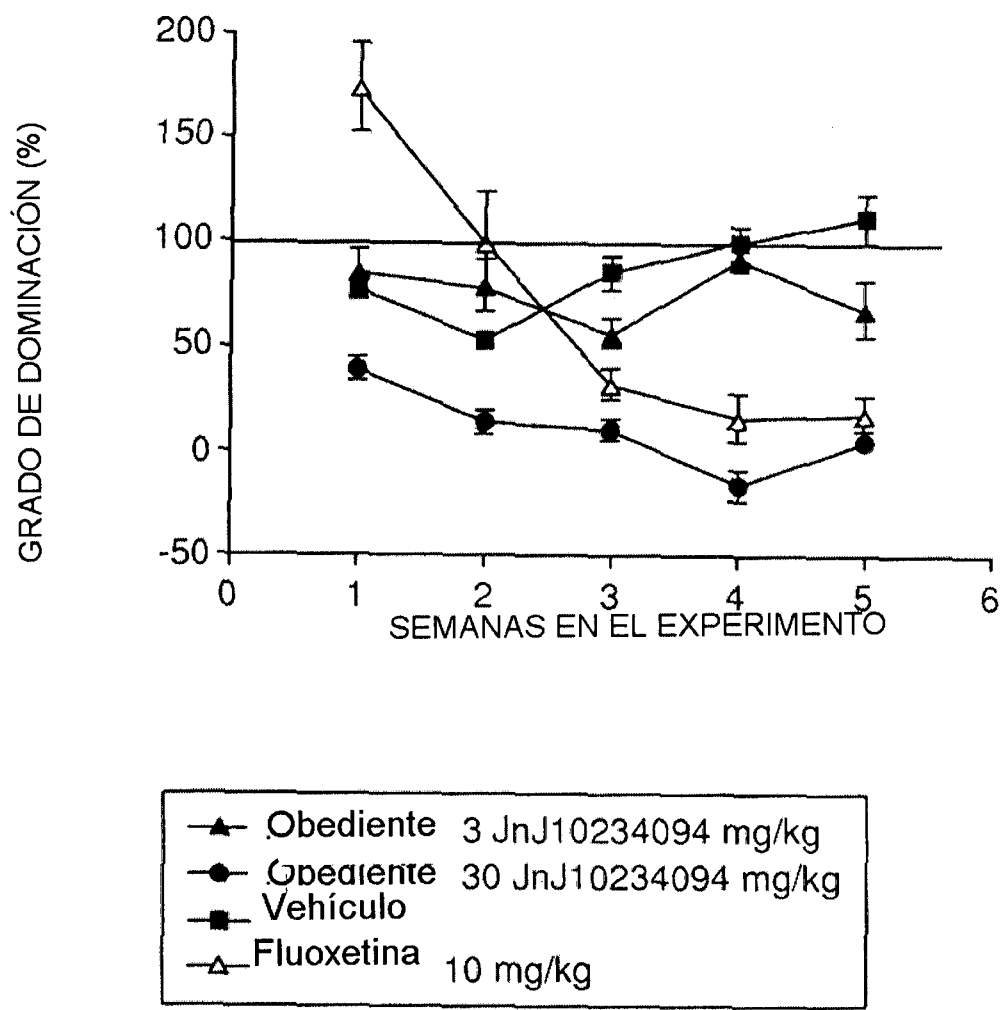


FIG. 4A

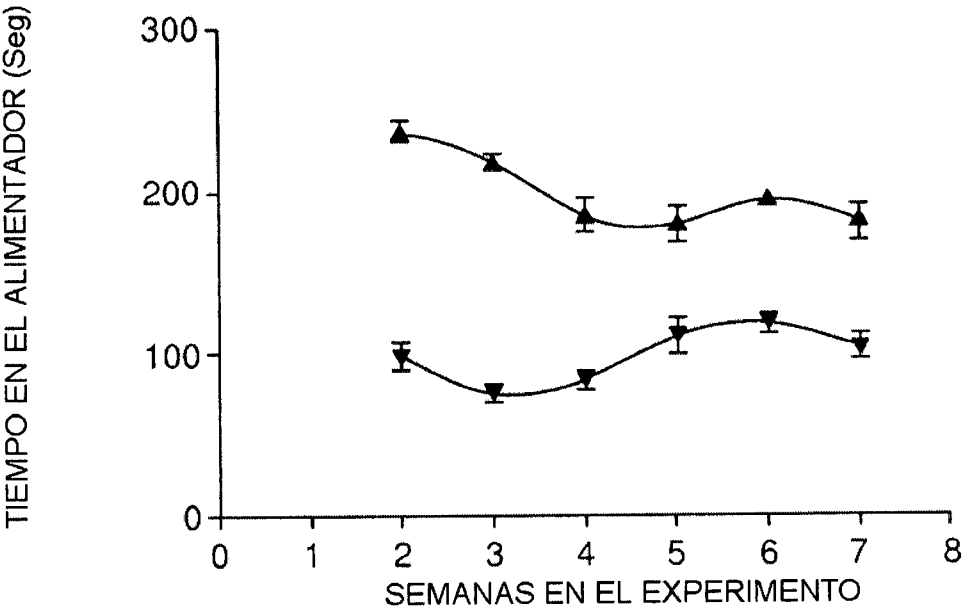


FIG. 4B

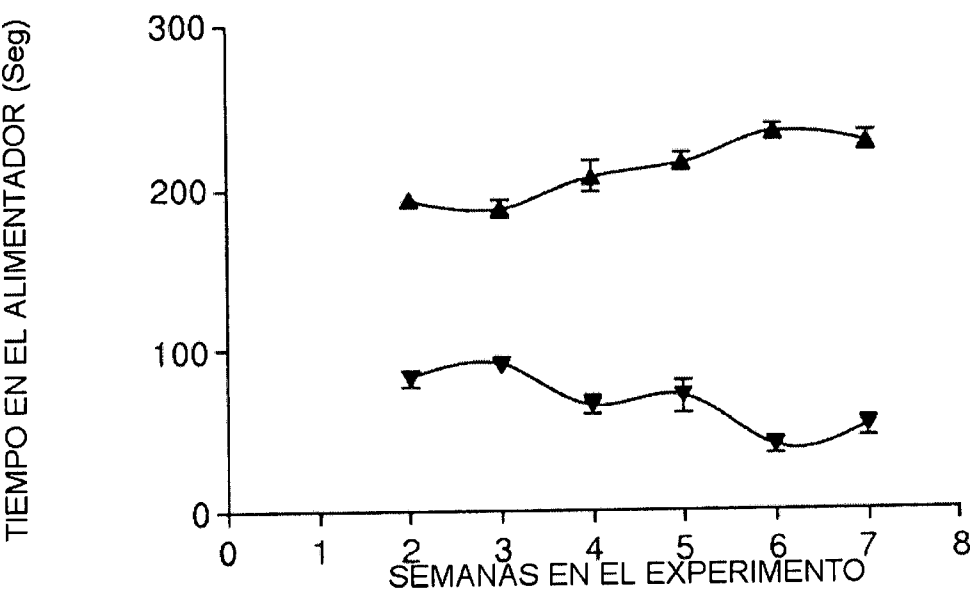


FIG. 4C

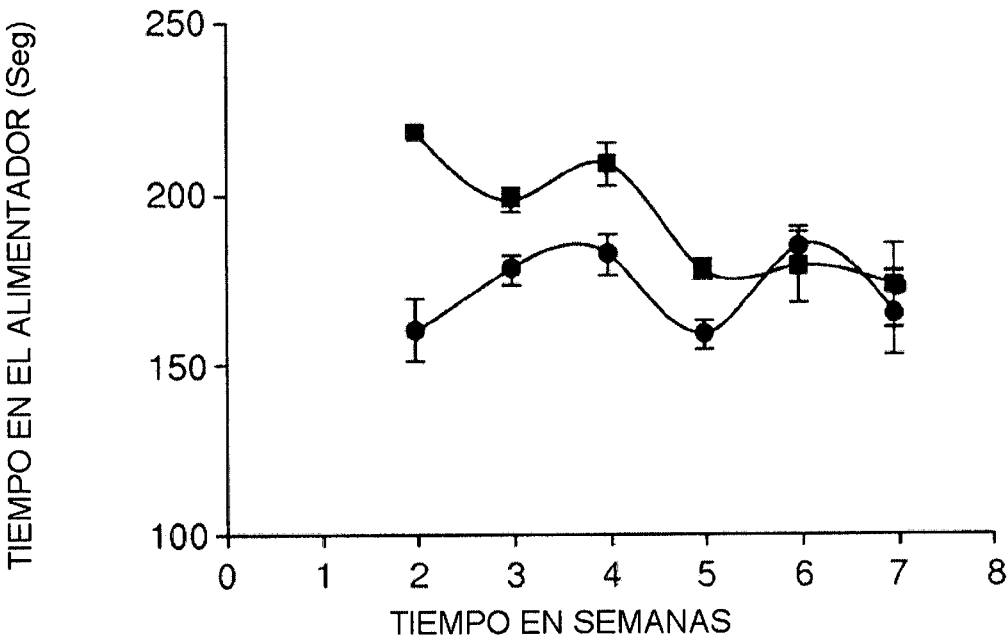


FIG. 4D

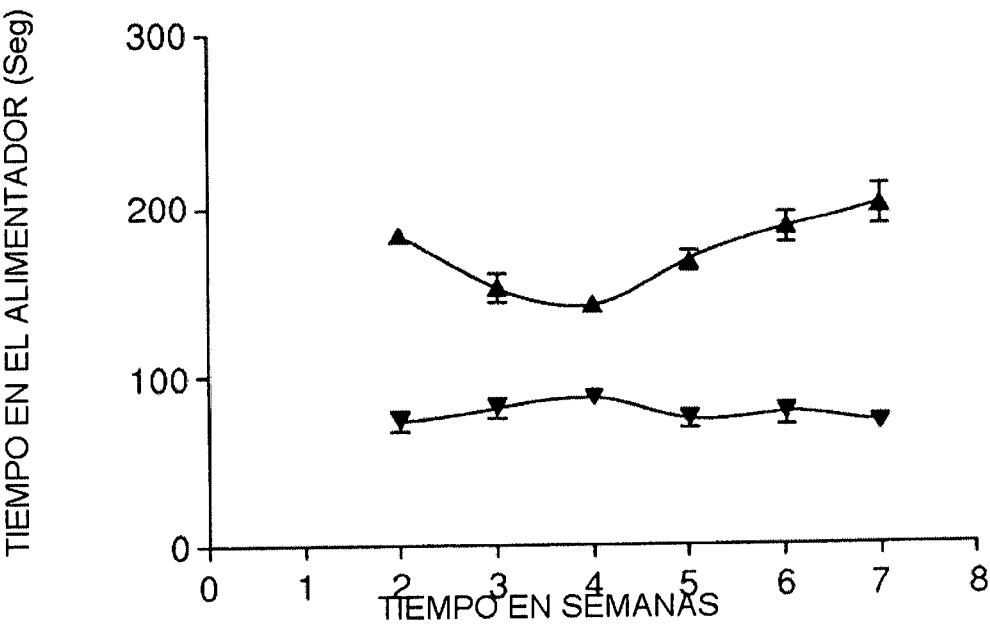
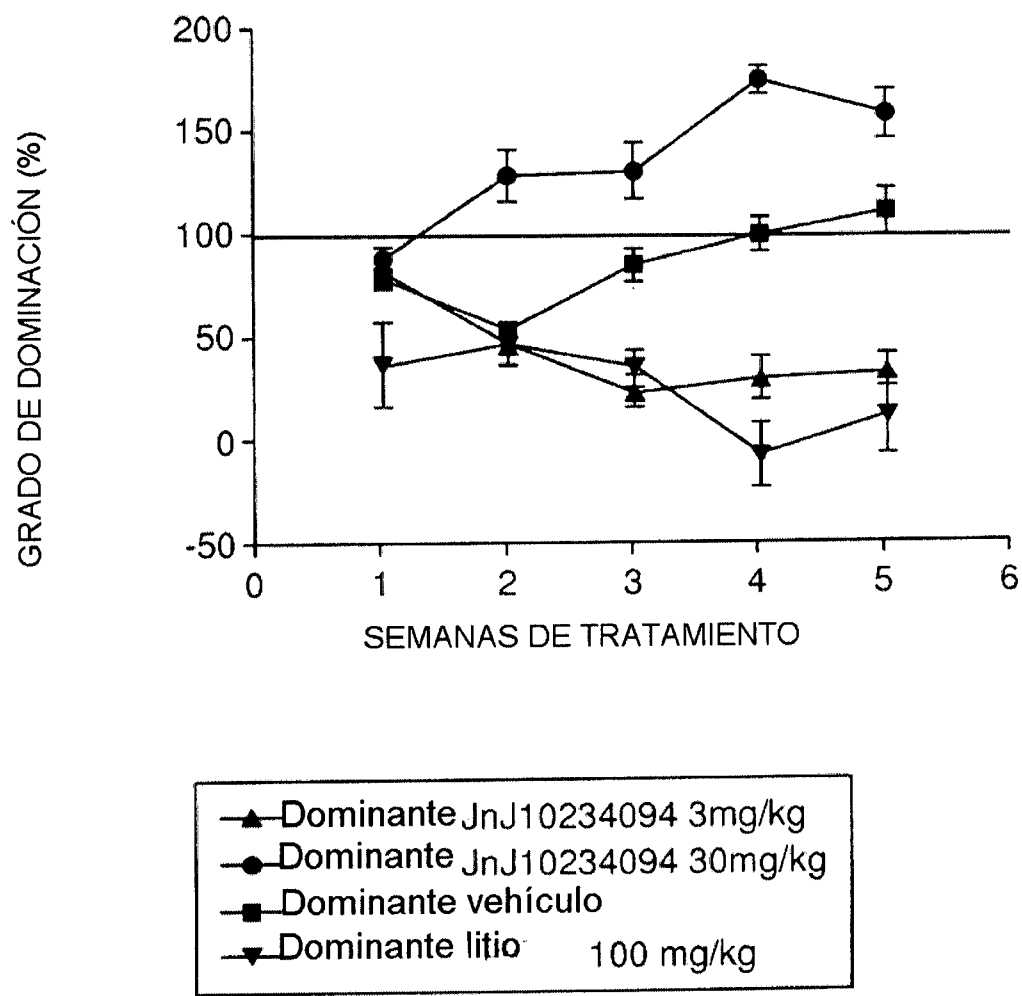


FIG. 5



PRD2765WOPCT

1/4

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	PCT/US07/81365
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	15 OCT 2007 (15.10.07)
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	PCT INTERNATIONAL APPLICATION RO/US
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.022.197 MT/FOP 20071001/0.20.5.10
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD2765WOPCT
I	Title of Invention	TREATMENT OF PERVASIVE DEVELOPMENTAL DISORDERS
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
II-5	Address	Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732 524-5352
II-9	Facsimile No.	732 524-2808
II-10	e-mail	pherridg@corus.jnj.com

PRD2765WOPCT

2/4

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	HAAS, Magali
III-1-5	Address	248 Hunt Lake Road Corinth, New York 12822 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	31 October 2006 (31.10.2006)
VI-1-2	Number	60/863,595
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request	
	The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VI-3	Incorporation by reference : where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PRD2765WOPCT

3/4

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	—	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	—	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	—	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	—	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	—	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	✓
IX-2	Description	49	—
IX-3	Claims	8	—
IX-4	Abstract	2	✓
IX-5	Drawings	7	—
IX-7	TOTAL	70	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	—
IX-17	PCT-SAFE physical media	—	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	1	
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	/Peter Herridge/	
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.	
X-1-2	Name of signatory	HERRIDGE, Peter	
X-1-3	Capacity	Proxyholder	

PRD2765WOPCT

4/4

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported International application	15 OCT 2007 (15.10.07)
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 May 2008 (08.05.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/054984 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/165 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/081365

(22) International Filing Date: 15 October 2007 (15.10.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/863,595 31 October 2006 (31.10.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. [BE/BE];
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventor; and

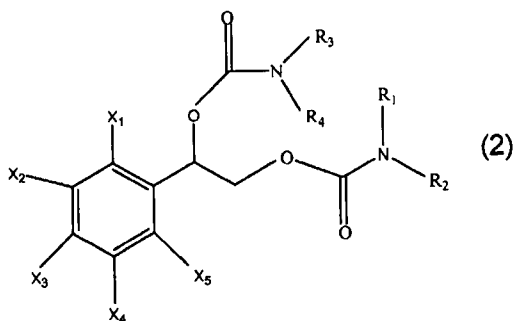
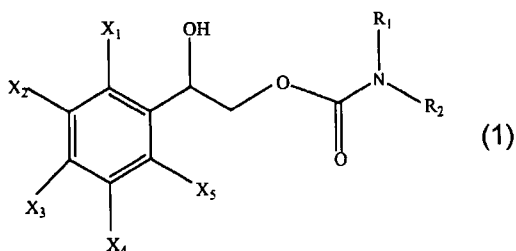
(75) Inventor/Applicant (for US only): HAAS, Magali
[US/US]; 248 Hunt Lake Road, Corinth, New York 12822
(US).

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

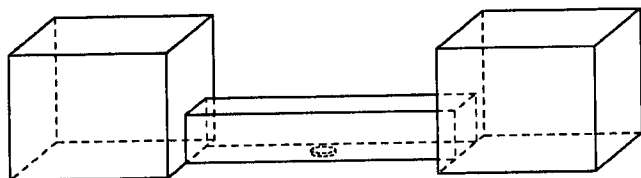
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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).

[Continued on next page]

(54) Title: TREATMENT OF PERVASIVE DEVELOPMENTAL DISORDERS



(57) Abstract: The present invention is a method for the treatment of Pervasive Developmental Disorders (PDDs) including; Autistic Disorder, Asperger's Disorder, Childhood Disintegrative Disorder (CDD), Rett's Disorder, and PDD-Not Otherwise Specified (PDD-NOS) comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of one or more carbamate compounds of Formula 1 and/or Formula 2 as herein defined and shown below. The present invention is directed to a method for the treatment of Pervasive Developmental Disorders (PDDs) including; Autistic Disorder, Asperger's Disorder, Childhood Disintegrative Disorder (CDD), Rett's Disorder, and PDD-Not Otherwise Specified (PDD-NOS), which includes mono-therapy and alternatively, co-therapy with at least one additional psychoactive medication.





Published:

- *with international search report*
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/081365

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/165 A61P25/00 A61P25/18 A61P25/24

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)

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, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/033947 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; CHOI YONG MOON [US]; GORDON ROBERT [US]) 30 March 2006 (2006-03-30)	1-15, 20-25
Y	page 6, line 26 - page 11, line 5 page 14, line 8 - page 16, line 3 page 29, line 7 - page 30, line 24 page 44, lines 4-11	1-25
Y	WO 02/067921 A (ORTHO MCNEIL PHARM INC [US]) 6 September 2002 (2002-09-06) page 7, line 5 - page 11, line 19	1-25
Y	US 2002/165273 A1 (PLATA-SALAMAN CARLOS R [US] ET AL) 7 November 2002 (2002-11-07) page 1, paragraph 2-7 pages 3-4	1-25
	----- -/--	

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

☒ See patent family 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

13 March 2008

Date of mailing of the international search report

01/04/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Houyvet-Landriscina

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/081365

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2002/165272 A1 (PLATA-SALAMAN CARLOS R [US] ET AL) 7 November 2002 (2002-11-07) the whole document -----	1-25
Y	US 2002/151585 A1 (PLATA-SALAMAN CARLOS R [US] ET AL) 17 October 2002 (2002-10-17) the whole document -----	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/081365

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 1-25 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/081365

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006033947 A	30-03-2006	AU 2005287174 A1	30-03-2006
		CA 2580640 A1	30-03-2006
		EP 1809273 A2	25-07-2007
		KR 20070057939 A	07-06-2007
WO 02067921 A	06-09-2002	BR 0207644 A	09-03-2004
		CA 2439475 A1	06-09-2002
		CN 1505506 A	16-06-2004
		CZ 20032300 A3	12-01-2005
		DK 1408953 T3	21-08-2006
		EP 1408953 A1	21-04-2004
		HU 0303243 A2	28-01-2004
		JP 2004533415 T	04-11-2004
		MX PA03007717 A	08-11-2005
		NO 20033802 A	22-10-2003
		NZ 527988 A	27-01-2006
		PL 364638 A1	13-12-2004
		PT 1408953 T	31-07-2006
		RU 2300372 C2	10-06-2007
		TW 250872 B	11-03-2006
		US 2002198257 A1	26-12-2002
		YU 67803 A	17-08-2006
US 2002165273 A1	07-11-2002	AT 361745 T	15-06-2007
		BR 0207645 A	28-12-2004
		CA 2439295 A1	06-09-2002
		CN 1503667 A	09-06-2004
		CZ 20032313 A3	18-08-2004
		DE 60220043 T2	10-01-2008
		DK 1383489 T3	06-08-2007
		EP 1383489 A1	28-01-2004
		ES 2284845 T3	16-11-2007
		HK 1060516 A1	26-10-2007
		HK 1065486 A1	01-09-2006
		HU 0303264 A2	28-01-2004
		JP 2004523555 T	05-08-2004
		MX PA03007718 A	12-11-2004
		NO 20033798 A	26-09-2003
		NZ 527990 A	27-01-2006
		PL 364680 A1	13-12-2004
		RU 2300373 C2	10-06-2007
		WO 02067925 A1	06-09-2002
		US 2004171679 A1	02-09-2004
		YU 67403 A	15-12-2006
US 2002165272 A1	07-11-2002	AR 032876 A1	26-11-2003
		AT 346597 T	15-12-2006
		BR 0207829 A	22-06-2004
		CA 2439480 A1	06-09-2002
		CN 1505507 A	16-06-2004
		CZ 20032297 A3	16-06-2004
		DE 60216457 T2	20-09-2007
		DK 1401424 T3	26-02-2007
		EP 1401424 A1	31-03-2004
		ES 2275844 T3	16-06-2007
		HU 0303342 A2	28-01-2004
		JP 2004523556 T	05-08-2004
		MX PA03007722 A	12-11-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/081365

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002165272 A1		NO 20033801 A NZ 527991 A PL 365021 A1 RU 2302240 C2 TW 251486 B WO 02067927 A1 YU 67503 A	22-10-2003 29-04-2005 27-12-2004 10-07-2007 21-03-2006 06-09-2002 15-12-2006
US 2002151585 A1	17-10-2002	AR 033426 A1 AT 369130 T BR 0207831 A CA 2439478 A1 CN 1505508 A CZ 20032299 A3 DK 1411917 T3 EP 1411917 A1 ES 2291454 T3 HU 0303344 A2 JP 2004527492 T MX PA03007719 A NO 20033803 A PL 364679 A1 RU 2294739 C2 WO 02067926 A1 YU 67703 A	17-12-2003 15-08-2007 22-06-2004 06-09-2002 16-06-2004 18-08-2004 24-09-2007 28-04-2004 01-03-2008 28-01-2004 09-09-2004 12-11-2004 10-10-2003 13-12-2004 10-03-2007 06-09-2002 17-08-2006

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference PRD2765WOPCT	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/US2007/081365	International filing date (<i>day/month/year</i>) 15 October 2007 (15.10.2007)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 31 October 2006 (31.10.2006)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | | |
|-------------------------------------|--------------|---|
| ☒ | Box No. I | Basis of the report |
| ☐ | Box No. II | Priority |
| ☒ | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ | Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ | Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ | Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ | Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Date of issuance of this report 05 May 2009 (05.05.2009)
	Authorized officer Simin Baharlou e-mail: pt09.pct@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2007/081365

International filing date (day/month/year)
15.10.2007

Priority date (day/month/year)
31.10.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/165 A61P25/00 A61P25/18 A61P25/24

Applicant
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Houyvet-Landriscina

Telephone No. +49 89 2399-7506



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/081365

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/081365

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☐ claims Nos.

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☒ See Supplemental Box for further details

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/081365

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>16-19</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-25</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2007/081365

Re Item III : Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 1-25 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

Re Item V : Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents :

D1: WO 2006/033947 A
D2: WO 02/067921 A
D3: US 2002/165273 A1
D4: US 2002/165272 A1
D5: US 2002/151585 A1

Unless otherwise stated, reference is made to the relevant passages cited in the International Search Report for each of these documents.

Claims 1-25 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

V.2.1.

D1 describes the use of the 2-phenyl-1,2-ethanediol mono- and di-carbamates as presently claimed, alone or combined with different psychoactive agents, in the treatment of epilepsy, analogous seizure-related disorders such as impulsive or aggressive behaviour in neurodegenerative disorders and also autism. Claims 1-15 and 20-25 are thus not new in view of D1 (Article 33(2) PCT).

D2-D5 all describe the use of the presently claimed 2-phenyl-1,2-ethanediol mono- and

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2007/081365

di-carbamate, alone or combined with different psychoactive agents, in the treatment of different neurological disorders, respectively bipolar disorders (mania, depression), neurodegenerative disorders, psychotic disorders and movement disorders.

V.2.2.

Only claims 16-19 appear new in view of D1-D5 (Article 33(2) PCT). However, none of claims 16-19 involve an inventive step in view of D1 and D1 combined with D2-D5. Indeed, the diseases of claims 16-19 being part of the pervasive developmental disorders (PDDs) as autism, and this latter being known to be treated by the claimed 2-phenyl-1,2-ethanediol mono- and di-carbamates, these same carbamates should obviously treat all the PDDs as defined in claims 16-19.

Also, the skilled man being aware of the teaching of D1-D5, which all disclose the use of 2-phenyl-1,2-ethanediol mono- and di-carbamates in the treatment of any kind of neurological disorders, he would easily find hints to test the presently claimed compound on other neurological disorders such as PDDs.

Finally, the alleged use of 2-phenyl-1,2-ethanediol mono- and di-carbamates in the treatment of PDD's is partly based on an animal test model of mania and depression; this means that from the test on pages 31-41 of the description, which concludes that compound 7 "may exhibit mood-stabilising properties in acute mania at lower doses", it is extrapolated that compound 7 will be useful in the treatment of PDDs. Starting from D2, which discloses the use of 2-phenyl-1,2-ethanediol mono- and di-carbamates in the treatment of mania and depression, the skilled man would thus arrive at the same conclusion as presently claimed.

None of claims 1-25 appear thus inventive (Article 33(3) PCT).

V.2.3.

- Claims 2-10, 12-14, 20, 23 and 25 do not find exact support in the description as required by Article 6 PCT.
- Attention is made to Rule 6 PCT, according to which a reasonable number of claims shall be filed. In this sense, it seems that some claims are redundant with each others (claim 11 seems to correspond to claim 8 and claim 20 to claim 13).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2007/081365

- Claim 2 refers to substituant R5 and R6, while none of R5,R6 is found in formula 1 and 2 of claim 1. Also, it seems that "X is chlorine substituted at the ortho position of the phenyl ring" in claim 2 corresponds to X1 = chlorine (Article 6 PCT).

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

HAAS, Magali
248 Hunt Lake Road
Corinth, New York 12822
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 27 February 2008 (27.02.2008)	
Applicant's or agent's file reference PRD2765WOPCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2007/081365	International filing date (day/month/year) 15 October 2007 (15.10.2007)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 31 October 2006 (31.10.2006)
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
31 October 2006 (31.10.2006)	60/863,595	US	25 February 2008 (25.02.2008)

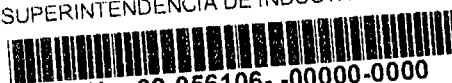
The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Simin Baharlou

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail PT09.PCT@WIPO.INT
Telephone No. +41 22 338 74 09



No. 09-056106- -00000-0000

Fecha: 2009-06-01 14:43:08 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 107

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN 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 []

Sandra B. Dique
Firma Responsable

Fecha Julio - 1 - 09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
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)
RODRIGUEZ D` ALEMAN DILIA MARIA

REFERENCIA	Radicación No.	9 56106
	Solicitud internacional	PCT/US2007/081365
	Fecha inicio fase nacional	31/05/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	6783

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 el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. 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, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

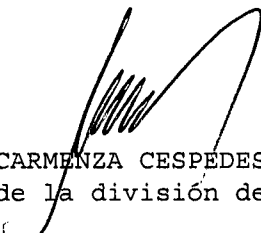
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud 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 Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 56106



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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 14 Jun. 2009.
adpall