

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 115**

51 Int. Cl.:

A61K 31/36 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2009 E 09178524 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2201950**

54 Título: **Compuestos y métodos para tratar trastornos del espectro autista**

30 Prioridad:

09.12.2008 US 120935 P

09.12.2008 EP 08305904

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

12.05.2017

73 Titular/es:

**BIOCODEX (100.0%)
7, AVENUE GALLIENI
94250 GENTILLY, FR**

72 Inventor/es:

**HUBLOT, BERNARD;
LEVY, RENÉ y
LE GUERN, MARIE-EMMANUELLE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 612 115 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos y métodos para tratar trastornos del espectro autista

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos y a sus usos en métodos útiles para prevenir y tratar trastornos del espectro autista (TEA).

Antecedentes de la invención

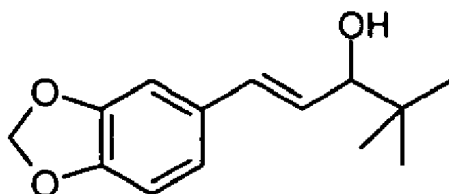
10 El autismo es un trastorno cognitivo asociado a tres características de diagnóstico: interacción social anómala, comunicación deteriorada y patrones repetitivos de comportamiento (Geshwind DH and Levitt P, *Curr. Opin. Neurobiol.*17:103, 2007). El autismo es parte de un espectro de trastornos denominados trastornos del espectro autista (TEA). El autismo tiene una incidencia de aproximadamente 1 por cada 1000 individuos, mientras que los TEA tienen una mayor incidencia, de 1 a 6 por cada 1000 individuos. El inicio es generalmente anterior a los tres años.

15 Existe un consenso de que el autismo es un trastorno neurobiológico (Luke Y and Tsai MD, *Psychosomatic Medicine* 61:651, 1999; Levy & Schultz, *Lancet* 374:1627, 2009). Sin embargo, ningún marcador neurológico ni biológico específicos ha sido descubierto como la causa del autismo y sigue sin conocerse la etiología del autismo. Hasta la fecha, no existe un tratamiento del autismo o TEA basado en la etiología. La intervención médica recomendada es conductual en lugar de farmacológica. Los médicos y los padres de los pacientes con autismo se centran en enfoques tales como la modificación conductual, el aprendizaje de las habilidades sociales y en la logopedia.

20 En niños con autismo se utiliza varios agentes psicofarmacológicos, pero sólo para hacer frente a los síntomas psiquiátricos o conductuales específicos. Estos agentes incluyen: fármacos relacionados con la serotonina (buspirona, clomipramina, fenfluramina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina), agentes relacionados con la dopamina (haloperidol, L-dopa, pimozida), epinefrina y compuestos relacionados con la norepinefrina (bloqueadores beta, clonidina, desipramina) y una variedad de otros agentes, tales como antagonistas de los opioides, ACTH, clozapina, risperidona, vitaminas B6 y B12 y melatonina.

25 Por tanto, mientras que a los niños con TEA se les prescribe una serie de fármacos, aún no existe ningún paradigma terapéutico racional aceptado diseñado para tratar el autismo o sus causas.

El estiripentol (Diacomit, 1-penten-3-ol,1-(1,3-benzodioxol)-4,4-dimetilo o 4-dimetil-1-[3,4-metilendioxi-3,4)-fenil]-1-penten-3-ol) es un alcohol alílico racémico que no está relacionado estructuralmente con otros fármacos antiepilépticos.



Estiripentol

30 El estiripentol ha demostrado actividad anticonvulsivante en varios modelos animales pero su espectro de actividad clínica es relativamente estrecho. El estiripentol ha presentado un alto índice de respuesta en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (abreviadamente SMEI por sus siglas en inglés *Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy*) a una dosis de 50 mg/kg/día. Recientemente, el estiripentol ha demostrado una alta eficacia en dos ensayos clínicos controlados doble ciego y ha recibido la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (Chiron C. *Lancet* 356:1638, 2000).

Sumario de la invención

35 La presente invención surge de la observación inesperada de que la resolución de los síntomas del autismo se presenta en pacientes después del inicio del tratamiento con estiripentol. Esta observación puede ser confirmada por estudios en modelos animales que imitan los rasgos característicos del autismo, tales como los modelos descritos por Moy SS et al., *Behav. Brain Res.* 176:4, 2007 y McFarlane HG et al., *Genes, Brain and Behavior*, 1601:1, 2007. Así, en un modelo de autismo de ratón (ratones BALB/c), los inventores han demostrado que el estiripentol mejora la sociabilidad de los ratones lo que indica que el estiripentol sería útil en el tratamiento del autismo.

45 Una serie de estudios recientes ha apoyado la idea de que el sistema GABAérgico representa una importante vía candidata en el autismo. El concepto es que el autismo resulta de un desequilibrio entre las vías GABAérgica inhibidora y glutamatérgica excitadora. De acuerdo con este enfoque, se produce la sobreestimulación del cerebro con

una "incapacidad para filtrar el exceso de estímulos de las fuentes ambientales e intrínsecas" (Collins AL et al., *Neurogenetics*, 7:167, 2006). Esta teoría está apoyada por varios hallazgos tales como la disminución de los receptores GABA-A y los sitios de unión a benzodiazepinas en la formación del hipocampo y las relaciones entre el autismo y las mutaciones en varios genes de las subunidades de los receptores de GABA. Entre 2002 y 2007 varios estudios descubrieron una asociación entre el autismo y los polimorfismos GABARB3 en diferentes poblaciones (Buxbaum JD et al., *Mol. Psychiatry*, 7:311, 2002; Kim SA et al., *Neuropsychobiology*, 54:160, 2006). Estudios adicionales mostraron asociaciones con GABARA4, GABARA5 y GABARB1 (Collins AL et al., *Neurogenetics*, 7:167, 2006).

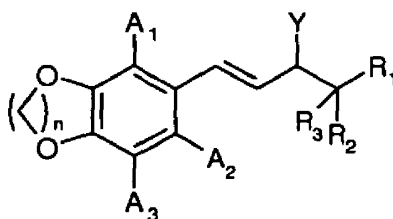
Un estudio reciente de Fisher (*Neuropharmacology*, 2008 June 10 Epub, 56(1):190-7, 2009) encontró que el estiripentol es un modulador alostérico positivo del receptor de GABA que actúa directamente para aumentar la sensibilidad del receptor para GABA. El estudio examinó los efectos del estiripentol sobre las propiedades funcionales de los receptores GABA-A recombinantes. Entre la subunidad alfa, el subtipo alfa 3 mostró la mayor potenciación, mientras que las respuestas de los subtipos beta 2 y beta 3 fueron equivalentes y más pronunciadas que la de beta1. Estudios adicionales mostraron que el estiripentol actúa a través de un sitio único distinto del de otros moduladores GABA (barbituratos, neuroesteroides, anestésicos).

El documento WO 2008/066750 se refiere al tratamiento del autismo utilizando un agonista de GABA, el documento se centra en el uso de un agonista GABA_B, en particular, el uso de baclofen.

Weiss H. R. et al.: "Cerebral O₂ consumption in young Eker rats, effects of GABA blockade: implication for autism", *Int. J. Devl. Neuroscience* 26, (2008), páginas 517-521, describen un modelo de esclerosis tuberosa (rata Eker) para probar la hipótesis de que el aumento del consumo cerebral regional de O₂ en la rata Eker podría estar asociado con el autismo y estar relacionado con cambios en la actividad del sistema inhibitor de GABA.

Aunque no se desea estar vinculado a ninguna teoría particular, se cree que el estiripentol puede aliviar las consecuencias de las mutaciones de las subunidades de receptores de GABA asociadas al autismo.

La presente invención se refiere por tanto a un compuesto de la siguiente fórmula (I):



(I)

en la cual:

- n representa 1 o 2,

- A₁, A₂ y A₃, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,

- R₁, R₂ y R₃, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, e

- Y representa -OH, =O o -SH;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

para su uso en la prevención o tratamiento de los trastornos del espectro autista (TEA).

La presente invención se refiere también a un compuesto de fórmula (I) para su uso en la prevención o el tratamiento de trastornos del espectro autista (TEA) en un individuo, que comprende administrar al individuo una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En una realización del compuesto y el uso anteriormente definidos, el compuesto se combina con al menos un compuesto adicional destinado a la prevención o tratamiento de los TEA.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende como principios activos, al menos un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, o una de sus sales farmacéuticamente

aceptables, y al menos un compuesto adicional, tal como se ha definido anteriormente, opcionalmente en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a productos que contienen:

- 5 - al menos un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y
- al menos un compuesto adicional, tal como se ha definido anteriormente,

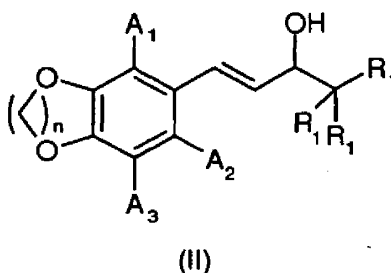
como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o tratamiento de los TEA.

Descripción de las figuras

- 10 La Figura 1 representa el efecto del estiripentol administrado por vía intraperitoneal una vez al día durante 5 días a 0 (vehículo), 100, 200 y 300 mg/kg (eje horizontal) sobre la latencia para el primer contacto (segundos, eje vertical) de ratones C57 y BALB/c. Cada barra representa la media \pm ETM con el número de animales utilizados en la parte inferior. ** $p < 0,01$ en comparación con los ratones C57 tratados con vehículo (ANOVA de dos factores y prueba de Student Newman Keuls).
- 15 La Figura 2 representa el efecto del estiripentol administrado por vía intraperitoneal una vez al día durante 5 días a 0 (vehículo), 100, 200 y 300 mg/kg (eje horizontal) sobre la duración de contactos sociales (segundos, eje vertical) de ratones C57 y BALB/c. Cada barra representa la media \pm ETM con el número de animales utilizados en la parte inferior. *** $p < 0,01$ en comparación con ratones C57 tratados con vehículo. # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ en comparación con ratones de la misma raza tratados con vehículo (ANOVA de dos factores y prueba de Student Newman Keuls).

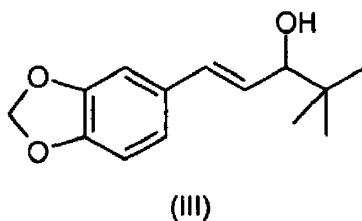
20 Descripción detallada de la invención

Preferiblemente, el compuesto definido anteriormente de fórmula (I) está representado por la siguiente fórmula (II):



en la que n , A_1 , A_2 , A_3 y R_1 son como se definen en la reivindicación 1.

- 25 Más preferiblemente, el compuesto definido anteriormente de fórmula (I) o (II) está representado por la siguiente fórmula (III):

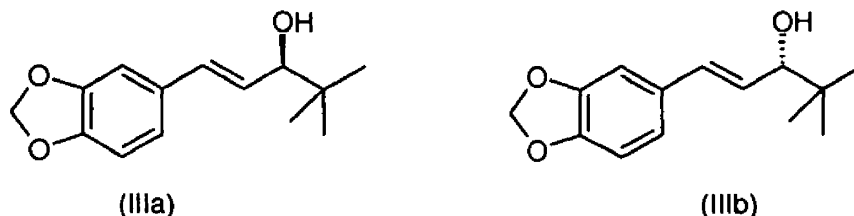


- 30 Los grupos alquilo preferidos de acuerdo con la invención abarcan los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo y t-butilo. Los átomos Cl, I, Br o F son átomos de halógeno preferidos de acuerdo con la invención.

La patente francesa FR 2173691 describe la síntesis de estiripentol, en particular, a partir de metilendioxi-3,4-fenil-1-dimetil-4,4-penten-1-on-3. Es conocido por los expertos en la técnica sintetizar los otros compuestos de fórmula (I) de este documento.

- 35 Como será evidente para un experto en la técnica, las fórmulas (I), (II) y (III) definidas anteriormente representan cualquiera de los diversos estereoisómeros abarcados por estas fórmulas o sus mezclas, en particular sus mezclas racémicas.

Por tanto, el compuesto de fórmula (III) puede ser un compuesto de fórmula (IIIa), un compuesto de fórmula (IIIb), o una mezcla de un compuesto de fórmula (IIIa) y un compuesto de fórmula (IIIb), en particular sus mezclas racémicas.



5

Como se pretende en la presente memoria los TEA son preferiblemente autismo. Los TEA y el autismo están descritos principalmente por Geshwind DH and Levitt P, *Curr. Opin. Neurobiol.* 17:103, 2007 y en el capítulo "Autistic disorder" de la cuarta edición de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) de la American Psychiatric Association.

10

Preferiblemente también, los TEA se asocian a una mutación de al menos una subunidad de receptores de GABA.

Como se pretende en la presente memoria, la expresión "una mutación de al menos una subunidad de receptores de GABA" indica que al menos una subunidad de receptores de GABA del individuo presenta un aminoácido que es diferente del aminoácido que se puede encontrar en la misma posición de la subunidad polipeptídica en la población general, es decir en la mayoría de los seres humanos.

15

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, se ha de administrar a una dosis unitaria de 100 mg a 1000 mg. Preferiblemente también, el compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable se ha de administrar con un régimen de dosificación desde 10 mg/kg/d hasta 200 mg/kg/d.

20

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, está en una forma adecuada para la administración por vía oral. Preferiblemente también, el compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, está en forma de sobres, comprimidos o cápsulas.

25

Como se pretende en la presente memoria, la expresión "compuestos destinados a prevenir o tratar los TEA" se refiere a cualquier compuesto destinado a aliviar uno o más de los síntomas de los trastornos del espectro autista o a tratar o prevenir trastornos del espectro autista.

30

Preferiblemente, el al menos un compuesto adicional destinado a la prevención o tratamiento de los TEA como se ha definido anteriormente, se selecciona del grupo constituido por serotonina, buspirona, clomipramina, fenfluramina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, dopamina, haloperidol, L-dopa, pimozida, epinefrina, norepinefrina, bloqueadores beta, clonidina, desipramina, antagonistas de los opioides, ACTH, clozapina, risperidona, vitaminas B6 y B12 y melatonina.

35

Ejemplo

El bajo nivel de sociabilidad en ratones de la raza endogámica BALB/cByJ (en lo sucesivo BALB/c) se considera que es relevante para el autismo (Brodkin (2007) *Behav. Brain Res.* **176**:53-65; Moy et al. (2008) *Behav. Brain Res.* **188**:178-194; Brodkin et al. (2004) *Brain Res.* **1002**:151-157). Además, los ratones BALB/c muestran otros fenotipos con posible relevancia para el autismo, incluyendo niveles relativamente altos de ansiedad y conductas agresivas, tamaño grande del cerebro, subdesarrollo del cuerpo caloso y bajos niveles de síntesis de serotonina en el cerebro (Brodkin (2007) *Behav. Brain Res.* **176**:53-65; Moy et al. (2007) *Behav. Brain Res.* **176**:4-20; Sankoorikal et al. (2006) *Biol. Psychiatry* **59**:415-423; y Moy et al. (2008) *Behav. Brain Res.* **188**:178-194).

40

El propósito de este estudio fue examinar los efectos del estiripentol sobre el comportamiento social en ratones BALB/c en comparación con ratones endogámicos C57BL/6J (C57). El comportamiento exploratorio social de los ratones se midió por la cantidad de tiempo que el ratón "de ensayo" (ratones BALB/c y C57) permanecía en contacto social con el ratón "de estímulo" (raza de ratones DBA/2J juvenil).

45

Los resultados preliminares obtenidos en ratones BALB/c fueron coherentes con los datos de la bibliografía. Mostraron que el bajo nivel de sociabilidad, previamente descrito en ratones BALB/c, se expresó en el presente estudio por menos tiempo dedicado a contactos sociales hacia una raza de ratón juvenil diferente. Dichas anomalías caracterizan el autismo.

El estiripentol, después de un tratamiento subcrónico (100, 200 o 300 mg/kg ip x 5 días), aumentó la sociabilidad en ratones BALB/c, conduciendo a un aumento de la duración de los contactos sociales, lo que indica que el estiripentol sería útil en el tratamiento del autismo.

Materiales y métodos

5 Animales

Todos los ratones macho (BALB/c, C57 y DBA/2J) fueron adquiridos al criadero Charles River (Les Oncins-Francia). Los ratones BALB/c y C57 tenían 8 semanas a su llegada al laboratorio. Fueron alojados en recintos con temperatura controlada ($22 \pm 2^\circ\text{C}$), separados por razas, con 5 ratones por jaula de policarbonato (jaula tipo "S": 265 mm de largo x 160 mm de ancho x 140 mm de alto) y se les proporcionaron alimentos (A04-SAFE, Francia) y agua del grifo *ad libitum*. Los ensayos conductuales se realizaron durante el período de luz de un ciclo de 12 h de luz:12 h de oscuridad (la luz se encendía a las 7 a.m.). Para el ensayo conductual se utilizaron ratones a partir de 5-7 días de su llegada al laboratorio, mientras que se usaron ratones DBA/2J juvenil de 3 semanas y que habían llegado al laboratorio 5 días antes del ensayo. Los experimentos se realizaron de acuerdo con las recomendaciones europeas (Directiva 86/609/ECC) para el cuidado y uso de animales de laboratorio.

15 Ensayos conductuales

El procedimiento general se realizó de acuerdo con el protocolo descrito por Fishkin y Winslow (1997), *Psychopharmacology* (Berl) **132**:335-341, con ligeras modificaciones.

Veinticuatro horas antes del ensayo, ratones BALB/c y C57 fueron alojados individualmente en jaulas transparentes (jaula tipo "S"). Los alimentos y el agua se mantuvieron a libre disposición. Se proporcionaron alojamientos individuales en primer lugar para permitir que los ratones macho residentes tuvieran la oportunidad de marcar con su olor y habituarse a su jaula y, en segundo lugar para aumentar la motivación de los ratones "de ensayo" para su interacción social. A todos los animales se les permitió aclimatarse al recinto de ensayo (luz natural) durante al menos 1 h antes del ensayo, que se llevó a cabo entre las 9 a.m. y las 3 p.m.

El ratón DBA/2J juvenil se introdujo en la jaula del ratón BALB/c o C57 durante un período de observación de 10 minutos. El ratón DBA/2J sirvió como ratón "de estímulo" para un ratón BALB/c y un ratón C57BL. Para cada contacto, un observador, sentado alrededor de 1 metro de la jaula, registró la latencia para el primer contacto (o acercamiento) (en segundos) hacia el ratón "de estímulo" y el tiempo (en segundos) que el ratón "de ensayo" dedicaba a un comportamiento social de exploración. Empujar con el hocico, olfatear, patear, lamerse y acercarse después al ratón "de estímulo" por parte del ratón adulto joven fueron considerados como signos de su exploración social. Los comportamientos agresivos, que esencialmente estaban ausentes, tales como morder y montar, fueron excluidos de la medición.

Tratamiento farmacológico

El estiripentol (lote 163, Biocodex) se administró por vía intraperitoneal (i.p.) a dosis de 100, 200 y 300 mg/kg una vez al día durante 5 días consecutivos. La última dosis se administró 60 minutos antes del ensayo. Los ratones de control recibieron un volumen igual (0,1 mL/10 g) de Tween 80 al 5% (v/v) en solución salina. Las dosis de estiripentol usadas en este experimento se extrajeron de la bibliografía y carecían de efectos motores adversos (Gasior et al. (1999) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **290**:1148-1156; Vincent (1991) *Epilepsy Res. Suppl.* **3**:153-156).

Análisis de los datos

Todos los datos representan la media \pm error típico de la media (E.T.M.). Los efectos del tratamiento sobre la latencia media para el primer contacto y sobre la duración media de la exploración social se analizaron con análisis de varianza de dos factores (ANOVA) con la raza y el tratamiento como factores. Se realizaron comparaciones a posteriori con la prueba de Student-Newman-Keuls cuando estaba indicado por interacciones significativas entre los dos factores. Para todas las comparaciones, la significación se estableció en $p < 0,05$ (Sigma Stat, v3.5, SPSS, Chicago, EE.UU.).

45 Resultados

Latencia para el primer contacto

Como se muestra en la **Figura 1**, en los animales de control, la latencia para el primer acercamiento (o contacto) de los ratones BALB/c hacia el ratón "de estímulo" fue significativamente mayor que la de los ratones C57 [$F(1, 75) = 12,069$, $p < 0,001$ para el factor de raza]. Se observó una tendencia a la disminución de la latencia para el primer contacto en ratones BALB/c tratados con estiripentol. El estiripentol hasta una dosis de 300 mg/kg no produjo efecto en ratones C57 ([$F(3, 75) = 1,102$, $p = 0,354$ para el factor de tratamiento]).

Duración de los contactos sociales

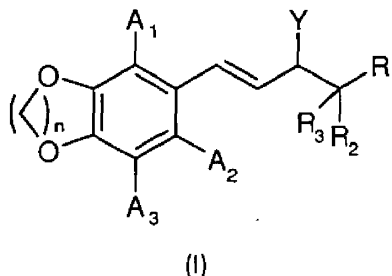
En los animales de control, los ratones BALB/c pasaron menos tiempo en contactos sociales en comparación con los ratones C57 [$F(1, 75) = 65,792, p < 0,001$ para el factor raza] (**Figura 2**). Se observó que el estiripentol aumentó significativamente la duración de los contactos sociales en las tres dosis ensayadas en ratones BALB/c.

5 Por el contrario, este mismo compuesto a 300 mg/kg redujo significativamente la duración de los contactos sociales en ratones C57 [$F(3, 75) = 8,080, p < 0,001$, interacción entre raza x tratamiento]. A esta dosis, comenzaron a aparecer efectos sedantes en ratones C57 y probablemente contribuyeron a la disminución de la duración de los contactos sociales.

Estos resultados indican que el estiripentol sería útil en el tratamiento del autismo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula (I):



5 en la cual:

- n representa 1 o 2,

- A₁, A₂ y A₃, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,

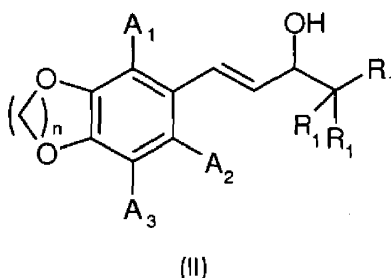
10 - R₁, R₂ y R₃, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, e

- Y representa -OH, =O o -SH;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

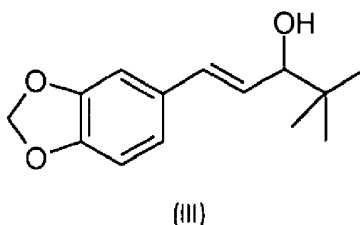
para su uso en la prevención o tratamiento de los trastornos del espectro autista (TEA).

15 2. El compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso de acuerdo con la reivindicación 1, de la siguiente fórmula (II):



en la que n, A₁, A₂, A₃ y R₁ son como se definen en la reivindicación 1.

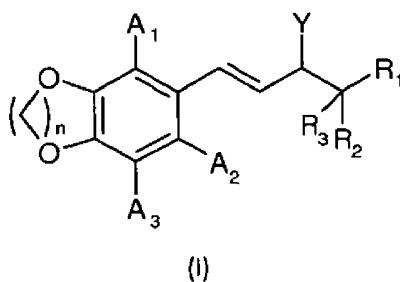
20 3. El compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, de la siguiente fórmula (III):



25 4. El compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el TEA es autismo.

5. El compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el TEA está asociado a una mutación de al menos una subunidad de receptores de GABA.

6. El compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la administración a una dosis unitaria de 100 mg a 1000 mg.
7. El compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la administración con un régimen de dosificación desde 10 mg/kg/d hasta 200 mg/kg/d.
- 5 8. El compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en una forma adecuada para administración por vía oral.
9. El compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en forma de sobres, comprimidos o cápsulas.
10. El compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en combinación con al menos un compuesto adicional destinado a la prevención o al tratamiento de TEA.
11. El compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde al menos un compuesto adicional destinado a la prevención o tratamiento de TEA se selecciona del grupo constituido por serotonina, buspirona, clomipramina, fenfluramina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, dopamina, haloperidol, L-dopa, pimozida, epinefrina, norepinefrina, bloqueadores beta, clonidina, desipramina, antagonistas de los opioides, ACTH, clozapina, risperidona, vitaminas B6 y B12 y melatonina.
- 15 12. Una composición farmacéutica que comprende como principios activos, al menos un compuesto de la siguiente fórmula (I):

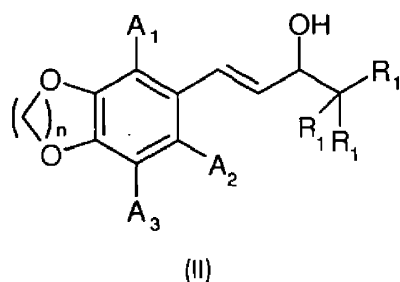


20 en la cual:

- n representa 1 o 2,
- A₁, A₂ y A₃, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,
- R₁, R₂ y R₃, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, e
- Y representa -OH, =O o -SH;

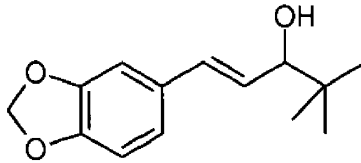
25 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un compuesto adicional, tal como se define en la reivindicación 10 u 11, opcionalmente en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto de fórmula (I) tiene la siguiente fórmula (II):



en la que n, A₁, A₂, A₃ y R₁ son como se definen en la reivindicación 12.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en donde el compuesto de fórmula (I) tiene la siguiente fórmula (III):



(III)

5

15. Productos que contienen:

- al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se define en las reivindicaciones 1 a 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y
- al menos un compuesto adicional, tal como se define en la reivindicación 10 u 11,

10 como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o tratamiento de TEA.

