

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 731**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4035 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.06.2009 PCT/US2009/046290**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2009 WO2009155139**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2009 E 09767450 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2307011**

54 Título: **Uso de isoindoles para el tratamiento de trastornos neurocomportamentales**

30 Prioridad:

20.06.2008 US 74500

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

25.05.2017

73 Titular/es:

**AFECTA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
2102 Business Center Drive
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**KOVACS, BRUCE y
PINEGAR, LAURA**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 613 731 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

Uso de isoindoles para el tratamiento de trastornos neurocomportamentales

Referencia cruzada a aplicaciones relacionadas

5 La presente solicitud reivindica prioridad a la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Número de Serie 61/074,500, presentada el 20 de junio de 2008.

Campo técnico

10 La presente divulgación se refiere generalmente al uso de fármacos para el tratamiento de trastornos neurocomportamentales o síntomas de un trastorno neurocomportamental asociado con disfunción del sistema modulador de trimonoamina (TMMS). Más específicamente, esta divulgación describe métodos para el tratamiento de un trastorno neurocomportamental y/o tratamiento o prevención de síntomas de un trastorno neurocomportamental mediante la administración de derivados de isoindol apropiados solos o en combinación con otros agentes de manera que proporcione un efecto inhibitor relativamente igual sobre los transportadores de serotonina, dopamina y norepinefrina.

Antecedentes de la invención

15 Tomados colectivamente, los trastornos neurocomportamentales afectan a un porcentaje significativo de la población. Estos trastornos van desde aquellas condiciones que se manifiestan por primera vez en la primera infancia hasta aquellas que ocurren exclusivamente en adultos. Aunque clínicamente se manifiestan con una sintomatología dispar, la etiología subyacente refleja la disfunción en uno o más circuitos neuronales básicos en el sistema nervioso central (SNC). Los trastornos neurocomportamentales pueden ser heredados o adquiridos y la manifestación real del trastorno está influenciada por diátesis genética, el ambiente del individuo y otras circunstancias, tales como cambios físicos.

20 Dentro del SNC, se describen cinco circuitos neuronales funcionales básicos, el tronco encefálico, el hipotálamo, el estriado motor, el estriado límbico y el estriado neocortical. Todos los trastornos neurocomportamentales se pueden considerar que ocurren cuando uno o más de estos cinco circuitos cerebrales se vuelven disfuncionales. Desde la perspectiva de los sustratos neuroanatómicos, todos los trastornos neurocomportamentales involucran estructuras tales como: corteza prefrontal, corteza cingulada, corteza entorrinal, hipocampo, núcleo accumbens (estriado ventral), ventral pallidum, amígdala e hipotálamo anterior (véase Swanson and Petrovich, 1998, Kalivas et al., 1993 and Heimer, 2003). Las conexiones entre estas estructuras forman los complejos circuitos neuronales antes mencionados. Además, las proyecciones entre estructuras se organizan de manera estrictamente topográfica (véase, por ejemplo, van Groen et al., 2002 and Heidbreder and Groenewegen, 2003). La macroestructura funcional resultante es la principal responsable de la generación y expresión de estados motivacionales, cognitivos y afectivos, así como de la actividad motora. Además, debido a los sustratos neurobiológicos compartidos, muchos trastornos principalmente neurocomportamentales implican movimientos anormales o involuntarios tales como los presentes en trastorno obsesivo-compulsivo, demencia frontotemporal y trastorno por déficit de atención e hiperactividad. De manera similar muchos trastornos que se manifiestan principalmente a través de la función motora anormal como el síndrome de Tourette y la enfermedad de Huntington también tienen manifestaciones neurocomportamentales, psiquiátricas y/o cognitivas.

35 El sistema de modulación de trimonoamina (TMMS), que comprende los núcleos dopaminérgicos (DA), serotoninérgicos (5HT) y noradrenérgicos (NE), modula las actividades de los cinco circuitos básicos mencionados anteriormente (Othmer & Othmer et al, 1998). Esto ocurre como resultado de los efectos moduladores del TMMS sobre la transmisión sináptica excitatoria rápida e inhibitoria en estos circuitos.

40 La transmisión sináptica rápida en los cinco circuitos neuronales básicos está mediada por canales iónicos activados por ligandos. El glutamato (GLU), es el principal neurotransmisor excitador rápido del SNC, y el ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el neurotransmisor inhibitor rápido primario del SNC. Un importante canal de iones activados por ligando mediante glutamato es la familia de receptores NMDA, mientras que el objetivo primario de GABA es el canal de cloruro activado por ligando. En contraste, los tres miembros de monoaminas del TMMS (dopamina, serotonina y norepinefrina) utilizan receptores acoplados a la proteína G y utilizan vías citoplasmáticas de segundo mensajero. Por lo tanto, pueden interactuar de forma sinérgica o antagónica, dependiendo de los mensajeros secundarios implicados. Por ejemplo, en el caso de la noradrenalina y la serotonina, el agotamiento de un neurotransmisor tiene poco efecto en los pacientes tratados con un antidepresivo que actúa principalmente sobre el otro neurotransmisor. También en contraste con el glutamato y GABA, las monoaminas del TMMS tienen una organización sorprendente en el cerebro: los cuerpos celulares que producen las monoaminas están restringidos a un pequeño número de núcleos, pero sus axones se proyectan ampliamente por todo el sistema nervioso.

55 Por lo tanto, es posible que el TMMS pueda actuar para modular la transmisión sináptica rápida mediada por el glutamato y el ácido gamma-aminobutírico a través de las proyecciones extensas de sus axones en todo el SNC. En apoyo de este concepto es el hecho de que prácticamente todos los antidepresivos reducen la unión del ligando con los receptores glutamatérgicos NMDA en la corteza frontal. Así, la modulación de la activación del receptor de NMDA

probablemente subyace a la acción antidepresiva de ambos inhibidores de recaptación serotoninérgicos y noradrenérgicos. En los pacientes con depresión crónica, se ha sospechado que una reducción de las células gliales en la corteza prefrontal subgenual (una pequeña región conectada al hipotálamo y situada debajo de la genua o rodilla, del cuerpo calloso) resulta en un transporte inadecuado de glutamato que conduce a la activación del receptor. Del mismo modo, las neuronas GABAérgicas, que constituyen aproximadamente el 95% de las neuronas en el área del complejo estriatal, forman una red sináptica inhibitoria que es modulada por la dopamina y quizás otras monoaminas.

Así, las actividades relacionadas con el impulso mediadas por el hipotálamo, las actividades emocionales/motivacionales mediadas por los circuitos límbicos y los comportamientos basados en valores, la cognición en los circuitos de neocórtex, así como los comportamientos basados en el motor y la recompensa pueden ser modulados por el TMMS, a través del control fino del; tronco encefálico, el hipotálamo, el motor estriatal, el límbico estriatal y los circuitos estriados neocorticales. Por lo tanto, si hay disfunción, desequilibrio o daño al TMMS, los efectos moduladores podrían ser alterados y, a la inversa, si la transmisión sináptica rápida en los cinco circuitos neuronales es anormal podría corregirse mediante la manipulación del TMMS mediante la alteración simultánea y diferencial de los niveles sinápticos de las tres monoaminas; DA, 5HT y NE. Además, si hay una disfunción en el TMMS la modulación deficiente y/o anormal de los circuitos de SNC del sustrato afectados resultaría en la manifestación clínica de varios trastornos neurocomportamentales.

Como se ha descubierto por los inventores y descrito en este documento, muchos trastornos neurocomportamentales no relacionados entre sí en humanos están asociados con disfunción del TMMS. Estos incluyen; trastorno de déficit de atención (ADD), trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD) y otros trastornos generalizados del desarrollo (tales como el autismo, trastorno de Asperger y síndrome de Rett), trastornos obsesivos compulsivos (OCD), trastorno de estrés postraumático (PTSD), otros trastornos de ansiedad (tales como fobias y trastorno de pánico), trastorno bipolar, distimia y otros trastornos del estado de ánimo, síndrome de Tourette y otros trastornos del movimiento, trastornos somatoformes como trastorno dismórfico corporal y trastornos de abuso de sustancias. Hasta ahora, no ha habido ningún mecanismo fisiopatológico común subyacente que pudiera explicar tales trastornos neurocomportamentales aparentemente dispares y ningún agente farmacológico único que tuviera efectos sobre todos estos trastornos a través de un sustrato neurofisiológico común. Este hallazgo tiene aplicación en el nuevo tratamiento de tales trastornos.

Actualmente, muchos de los fármacos utilizados en el tratamiento de estos trastornos modulan selectivamente o alteran la neurotransmisión serotoninérgica o dopaminérgica (Jones and Blackburn, 2002). Ninguno modula las tres monoaminas del TMMS, simultáneamente y en un grado relativamente igual. Sin embargo, con el fin de conseguir los efectos deseados en el intervalo de trastornos asociados con la disfunción de TMMS sería altamente deseable utilizar una única molécula (o combinación de moléculas) que modulen simultánea y diferencialmente las tres monoaminas del TMMS en un grado relativamente igual. Al igual que controlar el nivel de sonido en los; rangos de frecuencia de base, media y aguda dentro de un rango de amplitud dado utilizando un "mezclador" de sonido en un sistema de audio de alta fidelidad puede resultar en una mejor calidad de sonido para diferentes tipos de música, la modulación simultánea y diferencial de las monoaminas en el TMMS dentro de un rango dado de eficiencia puede resultar en el control fino de la neurotransmisión excitatoria rápida y lenta y resultar en una modulación más precisa de múltiples circuitos neuronales, dando como resultado efectos terapéuticos sobre los comportamientos neurológicos asociados con diferentes regiones funcionales del cerebro. Como se describe en este documento, el resultado final es un ajuste fino de los circuitos neuronales mediante la modulación simultánea de la actividad de DA, 5HT y NE en el TMMS que están implicados en trastornos neurocomportamentales, que hasta ahora no tiene precedentes.

Como se describe en este documento, los inventores han descubierto sorprendentemente que las diversas, y categorías no relacionadas previamente de trastornos conductuales neurocomportamentales descritos en este documento, tiene todas como parte de su neuropatología básica, la disfunción del TMMS como se demuestra por la asociación de variación genética polimórfica en los genes que codifican los transportadores de trimonoamina. Además, los inventores han descubierto también que el intervalo de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) tiene una utilidad clínica significativa en el tratamiento de una variedad de trastornos neurocomportamentales mediante la modulación de los niveles de las tres monoaminas del TMMS de forma simultánea y diferencial dentro de un intervalo especificado de eficiencia. Los inventores han descubierto que la disfunción en el TMMS subyacente a muchos trastornos neurocomportamentales aparentemente no relacionados puede ser corregida para conseguir un efecto terapéutico clínicamente útil por el efecto inhibitorio simultáneo y relativamente igual sobre los transportadores de dopamina, serotonina y norepinefrina. Más específicamente, los inventores han encontrado que los miembros de la clase de compuestos contemplados dentro del alcance de la presente divulgación que tienen un efecto inhibitorio altamente selectivo sobre el transportador de dopamina (DAT) y que, al mismo tiempo, tienen un efecto inhibitorio altamente selectivo sobre el transportador de serotonina (SERT), así como tener un efecto inhibitorio altamente selectivo sobre el transportador de norepinefrina (NET) de tal manera que el efecto inhibitorio medido por el K_i en cada uno de estos transportadores es relativamente igual (es decir, la relación K_i : DAT:SERT, DAT:NET y SERT:NET es menor que 50:1) muestran un efecto único en el tratamiento de la desregulación subyacente de diversos circuitos neuronales y los trastornos neurocomportamentales resultantes a través de la acción en el TMMS

La consecuencia de esta capacidad única da como resultado una capacidad mejorada para tratar individuos con una variedad de trastornos neurocomportamentales incluyendo dos o más trastornos que ocurren al mismo tiempo en un

individuo, así como un único trastorno que ocurre en una población mucho más grande de individuos que sólo han sido posibles previamente utilizando una combinación de compuestos.

5 Los derivados de isoindol que tienen actividad farmacéutica útil en las áreas de depresión y como agentes anoréxicos en el tratamiento de la obesidad se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nos; 3,444,181; 4,075,351; 4,513,006; 4,591,601; 4,792,569, y 5,760,007. Uno de estos compuestos 5-(p-clorofenil)-2,5-dihidro-3H-imidazo (2,1,a) isoindol-5-ol (conocido como Mazindol) se ha usado clínicamente como un supresor del apetito. El uso de Mazindol también se ha descrito en la Patente de los Estados Unidos No 3,966,955 para el tratamiento de la úlcera gástrica, en la Patente de los Estados Unidos No 5,447,948 para el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia y en la Patente de los Estados Unidos No 5,217,987 para reducir el deseo de cocaína. Epstein describe en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 20020161002 el uso de mazindol para mejorar la memoria a largo plazo en varios trastornos incluyendo ADHD. Sin embargo, no se revela ni es obvio que el mazindol por sí solo sería útil en el tratamiento de los síntomas conductuales específicos de; falta de atención, hiperactividad e impulsividad sin necesidad de otros medicamentos.

15 También se ha descrito el Mazindol en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (Griggs, et al., 1990), narcolepsia (Alvarez, et al., 1991) e incontinencia urinaria.

Resumen de la invención

Un objeto de la presente divulgación es proporcionar el uso de derivados de isoindol para el tratamiento de síntomas anormales de comportamiento en una amplia gama de trastornos mediante la modulación diferencial relativamente igual y simultánea de las tres monoaminas del TMMS.

20 La presente invención comprende mazindol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la falta de atención, hiperactividad e impulsividad causada por un trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) en un paciente mamífero, en donde el mazindol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el único agente activo, y en donde se administra mazindol como una dosis diaria de 2.5 mg.

Descripción detallada de realizaciones preferidas

25 Definiciones

El "trastorno por déficit de atención con hiperactividad", como se utiliza en este documento, se refiere a un individuo que demuestra uno cualquiera o todos los comportamientos y características asociados con el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD). Más específicamente, como se utiliza en este documento, el ADHD se refiere a un patrón persistente de dificultades que da lugar a uno o más de los siguientes comportamientos: falta de atención, hiperactividad e impulsividad. La falta de atención, como se utiliza en este documento, se refiere a la dificultad para atender o concentrarse en una tarea específica, mantenerse organizado, realizar un seguimiento del tiempo, completar tareas y/o hacer errores frecuentes en tareas cognitivas. La hiperactividad, como se utiliza en este documento, se refiere a la dificultad para inhibir el comportamiento del motor de tal manera que puede haber movimiento constante, jugueteo excesivo, oscilación de las piernas y/o retorcimiento y acción motora similar. La impulsividad como se utiliza en este documento se refiere a propensos a actuar sobre el impulso que causa dificultad en el control de comportamientos. Así, hay acciones inapropiadas, confusas, impaciencia y falta de autocontrol. Como se utiliza en este documento, la presente invención utilizará el término "Trastorno por déficit de atención con hiperactividad" para referirse a un individuo que demuestra uno cualquiera o todos los comportamientos y características asociados con ADHD como se define en este documento

40 "Trastorno del espectro autista", como se utiliza en este documento, se refiere a un individuo que demuestra uno cualquiera o todos los síntomas y características asociados con el autismo. Tal individuo se puede ajustar a criterios de diagnóstico particulares, tales como; trastorno de autismo, trastorno de Asperger, autismo atípico o trastorno generalizado del desarrollo, NOS (no especificado de otro modo), trastorno de Rett o trastorno desintegrativo infantil, y el trastorno más amplio del fenotipo del autismo o tal individuo no se ajustan a una categoría discreta del diagnóstico en absoluto. Debido a las muchas presentaciones de la condición llamada autismo, la presente divulgación utilizará el término "autismo" para referirse a un individuo que demuestra uno cualquiera o todos los síntomas y características del comportamiento asociados con el "autismo" y/o todos los trastornos anteriores.

50 "Trastorno de demencia" como se utiliza en este documento, la demencia se refiere a un estado caracterizado por la pérdida de función en múltiples dominios cognitivos tales como deterioro de; razonamiento, planificación, personalidad, cognición social y comunicación o función ejecutiva. Más específicamente, la demencia como se utiliza en este documento se refiere a un individuo que demuestra comportamientos anormales tales como; afasia, apraxia, y/o agnosia o pérdida de las capacidades normales de; razonamiento, planificación, cognición social y comunicación o función ejecutiva. El trastorno de demencia puede ocurrir en un individuo con una causa neuropatofisiológica conocida tal como; AIDS, sífilis, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Creutzfeld-Jakob, encefalopatía espongiiforme bovina (EEB) u otras infecciones relacionadas con priones, enfermedades que implican disfunción mitocondrial, enfermedades que implican a β-amiloide y/o tauopatía tales como síndrome de Down, encefalopatía hepática, enfermedad de Huntington, esclerosis

múltiple (MS), atrofia olivoponto-cerebelosa, demencia postoperatoria (POCD), demencia de Parkinson, deterioro cognitivo leve, demencia pugilística, demencia de lóbulo vascular y frontal, demencia de cuerpos de Lewy, hipoglucemia, hipoxia (por ejemplo, perinatal), isquemia (por ejemplo, resultado de paro cardíaco, accidente cerebrovascular, operaciones de bypass o trasplantes), glioma y otros tumores, que causan demencia, síndrome de Korsakoff, demencia vascular (incluyendo la resultante de la infección por el virus de Borna), demencia inducida por un tratamiento (por ejemplo, resultante de quimioterapia o radioterapia), y delirio y combinaciones de los mismos, o tal individuo puede no ajustarse a una categoría de diagnóstico discreta en absoluto. Como se utiliza en este documento, la presente divulgación utilizará el término "trastorno de demencia" para referirse a un individuo que demuestra uno cualquiera o todos los síntomas y características asociados con demencia como se define en este documento incluyendo cuando dicha demencia se produce como resultado de y/o todas las anteriores causas específicas.

"Compuestos" se refiere a compuestos abarcados por fórmulas genéricas descritas en este documento, cualquier subgénero de esas fórmulas genéricas, y cualquier compuesto específico dentro de esas fórmulas genéricas o subgéneros. Los compuestos pueden ser especies específicas, un subgénero o un género más grande identificado por ya sea su estructura química y/o nombre químico. Además, los compuestos también incluyen sustituciones o modificaciones de cualquiera de dichas especies, subgéneros o géneros, que se exponen en este documento. Cuando la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto. Los compuestos pueden contener uno o más centros quirales y/o enlaces dobles y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (esto es, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. De acuerdo con lo anterior, las estructuras químicas dentro del alcance de la memoria descriptiva abarcan todos los enantiómeros y estereoisómeros posibles de los compuestos ilustrados incluyendo la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, pura geoméricamente, pura enantioméricamente o pura diastereoméricamente) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Además, cuando se ilustran estructuras parciales de los compuestos, los asteriscos indican el punto de unión de la estructura parcial al resto de la molécula. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas se pueden resolver en sus componentes enantiómeros o estereoisómeros utilizando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas para los expertos en el arte.

"Trastorno de control de impulsos" como se utiliza en este documento se refiere a un individuo que demuestra uno cualquiera o todos los comportamientos y características de un control de impulso deficiente. Dicho individuo se puede ajustar a un criterio de diagnóstico particular, tal como; desorden explosivo intermitente, cleptomanía, piromanía, juegos patológicos, tricotilomanía y combinaciones de los mismos, o tal individuo puede no encajar en una categoría de diagnóstico discreto en absoluto. Como se utiliza en este documento, el trastorno de control de impulso puede ser causado por otras condiciones médicas subyacentes. Como se utiliza en este documento, la presente divulgación utilizará el término "trastorno(s) de control del impulso" para referirse a un individuo que demuestra los comportamientos y características de un control de impulso deficiente o de todos los trastornos anteriores.

"Individuo" como se utiliza en este documento se refiere a una; persona, adulto o niño humano, mamífero o primate no humano.

"IC50" como se utiliza en este documento se refiere a la concentración molar de un compuesto o compuestos de acuerdo con la fórmula 1 que inhibe el 50% de la absorción de monoamina in vitro.

"Ki" como se utiliza en este documento se refiere a la constante de inhibición cinética en unidades de concentración molar que indica la afinidad de un compuesto o compuestos de acuerdo con la fórmula 1 para el transportador de dopamina, serotonina o norepinefrina, según se mide por un ensayo de unión o como se calcula a partir del valor de IC50 utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff.

"Trastorno del movimiento" como se utiliza en este documento se refiere a un individuo que demuestra uno cualquiera o todos los comportamientos y características de movimientos anormales incontrolables. El trastorno del movimiento en un individuo puede tener una causa fisiopatológica específica conocida asociada con los movimientos anormales incontrolables tales como; temblor esencial benigno, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, síndrome de piernas inquietas, discinesia tardía, mioclono, corea de Tic o Sydeham, o tal individuo no puede encajar en una categoría de diagnóstico discreta. Como se utiliza en la presente divulgación, la presente divulgación utilizará el término "trastorno del movimiento" para referirse a un individuo que demuestra los síntomas y características del movimiento involuntario anormal debido a una amplia variedad de estados patológicos y condiciones fisiológicas y/o todos los trastornos anteriores.

"Monoaminas" como se utiliza en este documento se refiere a serotonina, dopamina y norepinefrina presentes en el sistema de modulación de trimonoamina.

"Trastorno neurocomportamental", como se utiliza en este documento, se refiere a una; persona, adulto o niño humano, mamífero o primate no humano que manifiesta los síntomas o características de; "trastorno por déficit de atención con hiperactividad", "trastorno del espectro autista", "trastorno de ansiedad", "trastorno cognitivo", "trastorno de control de impulso", "trastorno del movimiento", "trastorno del espectro obsesivo-compulsivo", "trastorno neurodesarrollador dominante", "trastorno por deficiencia de recompensa", y "trastorno por somatización" como se define en este documento.

"Trastorno del espectro obsesivo-compulsivo" como se utiliza en este documento se refiere a un individuo que demuestra uno cualquiera o todos los comportamientos y características asociados con el comportamiento obsesivo-compulsivo. Dicho individuo se puede ajustar a criterios de diagnóstico particulares, tales como; trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de Tourette, corea de Sydeham, torticollis, trastorno dismórfico corporal, hipocondriasis, trastornos alimentarios, trastornos del control del impulso, parafilias y adicciones sexuales no parafilicas, trastorno de control de impulsos incluyendo trastorno explosivo intermitente, cleptomanía, juego patológico, piromania, compras compulsivas, ir de compras compulsivamente, auto-mutilación repetitiva, onicofagia, excoriación psicógena, tricotilomanía y combinaciones de las mismas, o tal individuo puede no encajar en una categoría de diagnóstico discreto. Como se utiliza en este documento la presente divulgación utilizará el término "trastorno del espectro obsesivo-compulsivo" para referirse a un individuo que demuestra alguno o todos los síntomas y características asociados con el comportamiento obsesivo-compulsivo como se define en este documento, y/o a todos los trastornos anteriores.

"Paciente", como se utiliza en este documento, se refiere a un mamífero, por ejemplo, un humano, ratón, rata, conejillo de indias, perro, gato, caballo, vaca, cerdo o primate no humano, tal como mono, chimpancé, babuino o rhesus.

"Trastorno de la personalidad", como se utiliza en este documento, se refiere a la clase de trastornos mentales caracterizados por patrones rígidos y en curso de pensamiento y acción. Más específicamente, como se utiliza en este documento, el trastorno de la personalidad se refiere a un individuo que demuestra uno cualquiera o todos los comportamientos y características asociados con un trastorno de la personalidad definido como trastornos del Eje II en the Diagnostic and Statistical Manual 4th ed. (DSM-IV-TR). Los trastornos de la personalidad incluyen categorías de diagnóstico específicas, tales como; trastorno de personalidad borderline, trastorno de personalidad esquizotípica, trastorno de personalidad antisocial, trastorno de personalidad narcisista, trastorno de personalidad paranoide y retraso mental leve o puede estar de otra manera sin clasificar. Como se utiliza en este documento, la presente divulgación utilizará el término "trastorno de la personalidad" para referirse a un individuo que demuestra uno cualquiera o todos los comportamientos y características asociados con y/o todas las categorías de diagnóstico anteriores o de otra manera trastornos de personalidad no clasificados.

"Trastorno de neurodesarrollo generalizado" (PND), como se utiliza en este documento, se refiere a un individuo que demuestra uno cualquiera o todos los comportamientos y características asociados con la disfunción o retraso generalizado del neurodesarrollo. Los PND por lo general se caracterizan por distorsiones en el desarrollo de las funciones neurológicas y psicológicas básicas que están implicados en;

habilidades cognitivas, motoras y sociales, tales como el tratamiento atencional y perceptivo, movimiento motor, función ejecutiva, controles inhibitorios (por ejemplo, percepción sensorial), cognición social y comunicación y comportamientos aflictivos. Como se utiliza en este documento, el trastorno de neurodesarrollo generalizado puede estar asociado con defectos cromosómicos o genéticos específicos tales como síndrome de X Frágil, síndrome de Down, síndrome de Angelman, síndrome de Beckwith-Wiedemann o puede estar asociado con malformaciones craneocerebrales tales como microcefalia, craneiodinostosis, lisencefalia o estar asociado con parálisis cerebral o puede no tener una causalidad identificable. Dicho individuo se puede ajustar a criterios de diagnóstico particulares, tales como autismo, trastorno de Asperger, trastorno de Rett, trastorno de déficit de atención o trastorno por déficit de atención con hiperactividad, o tal individuo puede no encajar en una categoría de diagnóstico discreto en absoluto. Como se utiliza en este documento, la presente divulgación utilizará el término "trastorno de neurodesarrollo generalizado" para referirse a un individuo que demuestra uno cualquiera o todos los comportamientos y características asociados con la disfunción o retraso del desarrollo neurológico generalizado y/o todos los trastornos anteriores.

"Farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en este documento, significa que está aprobado por un organismo regulador del gobierno federal o de un estado o está listado en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales y más particularmente en seres humanos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen, pero no se limitan a: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terciario butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original es cualquiera reemplazado por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares.

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el que se administra un compuesto de la invención.

5 "Que previene" o "prevención" se refiere a una reducción en el riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, hacer que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un paciente que pueda estar expuesto o predisuesto a la enfermedad, pero todavía no experimenta ni exhibe síntomas de la enfermedad).

10 "Profármaco" se refiere a un derivado de una molécula de fármaco que requiere una transformación dentro del cuerpo para liberar el fármaco activo. Los profármacos son frecuentemente (aunque no necesariamente) farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco original. Por lo general, los profármacos están diseñados para superar los problemas farmacéuticos y/o farmacocinéticos asociados con la molécula del fármaco original que de otro modo limitarían la utilidad clínica del fármaco.

"Prounidad estructural" se refiere a una forma de grupo protector que cuando se usa para enmascarar un grupo funcional dentro de una molécula de fármaco convierte el fármaco en un profármaco. Por lo general, la prounidad estructural se unirá al fármaco a través del(los) enlace(s) que se escinden por medios enzimáticos o no enzimáticos in vivo. Idealmente, la prounidad estructural se elimina rápidamente del cuerpo tras la escisión del profármaco.

15 "Grupo protector" se refiere a un agrupamiento de átomos que cuando se une a un grupo reactivo en una molécula enmascara, reduce o previene dicha reactividad. Ejemplos de grupos protectores se pueden encontrar en Green et al., "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2.sup.nd ed. 1991) y Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1 8 (John Wiley and Sons, 1971 1996).. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), tert-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo (TMS), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("SES"), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitro-veratriloxicarbonilo ("Nvoc") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a aquellos en los que el grupo hidroxilo es ya sea acilado o alquilado tal como bencilo, y éteres de tritilo, así como éteres de alquilo, éteres de tetrahidropirano, éteres de trialkilsililo y éteres alílicos.

20 "Efecto inhibitorio relativamente igual" como se utiliza en este documento se refiere a la situación en la que el Ki de un compuesto o compuestos de acuerdo con la fórmula 1 en los transportadores de dopamina, serotonina y norepinefrina no excede una relación de 50:1 en ninguno de estos transportadores en relación con los otros dos transportadores.

25 El "trastorno por deficiencia de recompensa" como se utiliza en este documento se refiere a un individuo que demuestra los comportamientos y características de la deficiencia de recompensa. Dicho individuo se puede ajustar a criterios de diagnóstico particulares, tales como; juego patológico, adicción sexual, personalidad esquizoide/evasiva y sus combinaciones, o tal individuo puede no encajar en una categoría de diagnóstico discreto. Como se utiliza en este documento, la presente divulgación utilizará el término "trastornos de la deficiencia de recompensa" para referirse a un individuo que demuestra los síntomas y características de la deficiencia de la recompensa y/o todos los trastornos específicos anteriores.

30 El "trastorno de somatización" como se utiliza en este documento se refiere a un individuo que demuestra uno cualquiera o todos los comportamientos y características de la somatización. Tal individuo se puede ajustar a criterios de diagnóstico particulares, tales como; trastorno somatoforme, trastorno de conversión, trastorno del dolor, fibromialgia, fatiga crónica, síndrome de sensibilidad química múltiple, hipocondriasis, trastorno dismórfico corporal, distimia, síndrome de intestino irritable crónico y combinaciones de los mismos o tal individuo puede no encajar en una categoría de diagnóstico discreto en absoluto. Como se utiliza en este documento, el trastorno de somatización puede ser causado por otras afecciones médicas subyacentes o infecciones crónicas tales como, pero sin limitarse a; esclerosis múltiple, síndrome de inmunodeficiencia adquirida y diversos cánceres. Como se utiliza en este documento, la presente divulgación utilizará el término "trastornos de somatización" para referirse a un individuo que demuestra los síntomas y características de la somatización y/o todos los trastornos anteriores.

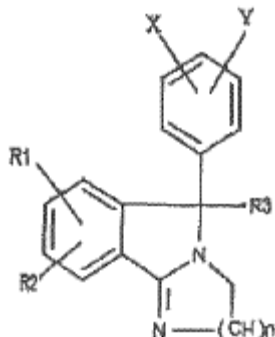
35 "Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno como se utiliza en este documento, se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (esto es, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de esta). En otra realización, "tratar" o "tratamiento"; se refiere a la mejora de al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el paciente. En incluso otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la inhibición de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En incluso otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar la aparición de la enfermedad o trastorno.

40 "Cantidad terapéuticamente eficaz" como se utiliza en este documento, significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un individuo para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad o para lograr la respuesta clínica deseada. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del paciente que se va a tratar.

55 Descripción detallada

A continuación, se hará referencia en detalle a realizaciones preferidas de la divulgación.

Los derivados de isoindol descritos en esta divulgación son de la siguiente fórmula (I):



5 en donde: n es 1; R1 y R2 son cada uno independientemente un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior y alcoxi inferior; R3 es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior y alcoxi inferior; X e Y cada uno es independientemente un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior y haloalquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, un compuesto de adición o un profármaco del mismo.

10 Los compuestos de fórmula I: se pueden preparar mediante varios procesos que son per se conocidos para los expertos en el arte, incluyendo los procesos descritos en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,444,181; 3,852,303; 3,930,009; y 3,910,947.

Ejemplos de compuestos específicos de fórmula (I) son:

3H-Imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol, 5-(p-clorofenil)-2,5-dihidro- (8Cl)

5-(4-Clorofenil)-2,5-dihidro-5H-imidazo(2,1-a)isoindol-5-ol

15 3H-Imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol, 5-(3,4-diclorofenil)-2,5-dihidro-(8Cl,9Cl)

5H-Imidazo[2,1-a]isoindol, 5-(3,4-diclorofenil)- (8Cl,9Cl)

5H-Imidazo[2,1-a]isoindol, 5-(4-clorofenil)- (9Cl)

3H-Imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol, 2,5-dihidro-5-[4-(trifluorometil)fenil]- (9Cl)

3H-Imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol, 5-(3-fluorofenil)-2,5-dihidro- (9Cl)

20 3H-Imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol, 2,5-dihidro-5-fenil- (8Cl,9Cl)

3H-Imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol, 7,8-dicloro-2,5-dihidro-5-fenil-(8Cl,9Cl)

3H-Imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol, 5-(3,5-diclorofenil)-2,5-dihidro-(8Cl,9Cl)

5-(4-Clorofenil)-2,5-dihidro-5H-imidazo(2,1-a)isoindol

5-(4-Clorofenil)-8-metil-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol

25 5-(3-cloro-4-metoxifenil)-5H-imidazo[2,1-a]isoindol

5-(4-cloro-3-metilfenil)-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol

5-(4-clorofenil)-5-metoxi-5H-imidazo[2,1-a]isoindol

5-(3-cloro-5-(clorometil)fenil)-5H-imidazo[2,1-a]isoindol

5-(3-hidroxifenil)-5H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol

30 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula I incluyen los diversos estereoisómeros individuales, diastereómeros, isómeros conformacionales, etc., así como los racematos y profármacos de los mismos.

5 En el tratamiento de un trastorno neurocomportamental, se puede emplear un compuesto de fórmula (I) por ejemplo en una dosis diaria en el intervalo de aproximadamente 0.01 a 2000 mg administrados oralmente, para un ser humano adulto medio. Los expertos en el arte reconocen que la dosificación exacta se puede ajustar en función de la gravedad de los síntomas, del peso corporal del individuo y/u otras circunstancias clínicas existentes en un individuo dado. Además, también se reconoce que la dosificación se puede ajustar cuando los compuestos de fórmula (I) se utilizan en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas.

10 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta divulgación, uno o más compuestos derivados de isoindoles de fórmula (I) se mezclan íntimamente con un portador de vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con técnicas convencionales de composición farmacéutica, que pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo, oral, transdérmica, transmucosa, bucal, nasal, rectal, vaginal, parenteral). En la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Así, para preparaciones orales líquidas, tales como por ejemplo suspensiones, 15 elixires y soluciones, los portadores y aditivos apropiados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y tabletas, portadores y aditivos apropiados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Debido a su facilidad de administración, comprimidos y cápsulas representan una forma unitaria de dosificación oral ventajosa, en cuyo caso se emplean 20 obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos de forma entérica mediante técnicas estándar.

Además, se pueden emplear diversos métodos de administración de liberación controlada, bien conocidos para los expertos en el arte para mejorar la biodisponibilidad, reducir los efectos secundarios o la administración transdérmica, se pueden facilitar mediante diversos potenciadores o dispositivos de permeabilidad. Se pueden preparar supositorios, 25 en cuyo caso la manteca de cacao podría ser utilizada como portador. Para los parenterales, el portador usualmente comprenderá agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos tales como ayudar a la solubilidad o para la conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Mazindol ya no está disponible para administración en los Estados Unidos. Sin embargo, está disponible en otros países (por ejemplo, México) como comprimidos redondos que contienen 1.0, 2.5 o 5 mg de agente activo. Los comprimidos contienen los siguientes 30 ingredientes inactivos: lactosa hidratada, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, glicolato de almidón de sodio, estearato de magnesio, agua purificada, cera de carnauba, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol, óxido de hierro sintético y polisorbato 80.

35 Las composiciones farmacéuticas en este documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, parche cutáneo, comprimido para deshacer en la boca, pulverización nasal, inyección en polvo, cucharadita, supositorio y similares de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 9000 mg del ingrediente activo.

Dentro del alcance de esta divulgación se incluyen los diversos anómeros, diastereómeros y enantiómeros individuales, así como sus mezclas. Tales compuestos se incluyen dentro de la definición de fórmula (1). Por ejemplo, se contempla el uso selectivo de un enantiómero particular (por ejemplo, R o S) de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) para 40 conseguir un efecto terapéutico deseado dentro del alcance de la presente divulgación puesto que diversos enantiómeros pueden tener afinidades diferenciales para los transportadores de trimonamina del TMMS. También se contempla dentro del alcance de la presente divulgación la combinación selectiva de diversos isómeros individuales, tales como enantiómeros en relaciones específicas (por ejemplo, 3R:1S) para conseguir un efecto terapéutico. Además, los compuestos de esta divulgación también incluyen cualquiera de las sales farmacéuticamente aceptables, por 45 ejemplo: sales de metales alcalinos, tales como sodio y potasio; sales de amonio; sales de monoalquilamonio; sales de dialquilamonio; sales de trialquilamonio; sales de tetraalquilamonio; y sales de trometamina. Los hidratos y otros solvatos del compuesto de fórmula (I) están incluidos dentro del alcance de esta divulgación.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar los derivados de isoindol de fórmula (I) con la base apropiada y recuperando la sal.

50 Dentro del alcance de esta divulgación se incluyen diversos profármacos que pueden ser convertidos por diversos procesos fisiológicos en la sustancia farmacológica activa o que de otro modo mejoran la biodisponibilidad y/o las características farmacológicas de las moléculas que son objeto de esta divulgación. Los expertos en el arte saben que tales productos se pueden crear creando derivados de fórmula (I) que pueden ser cambiados por procesos fisiológicos y/o metabólicos normales que ocurren con el individuo en las moléculas farmacológicamente activas de acuerdo con la 55 fórmula (I) o combinando los derivados de isoindol de fórmula (I) con otra molécula o prounidad estructural para mejorar o controlar, por ejemplo; absorción, distribución, metabolismo y/o excreción en un individuo.

La divulgación, por lo tanto, abarca también los profármacos de los presentes compuestos que, tras la administración, experimentan una conversión química por procesos metabólicos antes de convertirse en sustancias farmacológicas

activas. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los presentes compuestos, los cuales son fácilmente convertibles in vivo en el compuesto requerido de la fórmula I. Los profármacos son cualquier compuesto unido covalentemente, que libera el fármaco original activo de acuerdo con la fórmula I in vivo. En los casos en que los compuestos tienen enlaces dobles carbono-carbono insaturados, ambos los isómeros cis (Z) y trans (E) están dentro del alcance de esta divulgación. En los casos en donde los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, tales como tautómeros de ketoenol, se contempla que cada forma tautomérica esté incluida dentro de esta divulgación, ya sea existente en equilibrio o predominantemente en una forma. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos apropiados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

10 Los diseños de profármacos se discuten generalmente en Hardma et al. (eds.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., páginas 11-16 (1996).

Un estudio adicional minucioso del diseño del profármaco se presenta en Higuchi et al., Prodrugs as Novel Delivery Systems, vol. 14, ASCD Symposium Series, y en Roche (ed.), Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987).

15 Por ejemplo, los isoindoles de fórmula (I) se pueden unir, acoplar o fijar de otro modo a otra molécula que facilitaría el transporte de los derivados de isoindol a través de barreras celulares o de tejido. Por ejemplo, la absorción gastrointestinal puede ser aumentada por acoplamiento, unión o fijación a otra molécula tal como un derivado de ácido biliar o análogos para explotar la vía intestinal de captación de ácido biliar de manera que se incremente la absorción intestinal. Ejemplos de tales conjugaciones de una molécula de fármaco específica con una molécula portadora, por ejemplo, un ácido biliar, son bien conocidos por los familiarizados con la técnica. Por ejemplo, Kramer (Biochim. Biophys. Acta. 1227: 137-154, 1994b) describe la conjugación de ácidos biliares con fármacos que reducen el colesterol (esto es, inhibidores de la HMG-CoA reductasa), por ejemplo, lovastatina para mejorar la absorción gastrointestinal y para facilitar un suministro de fármacos a órganos diana más específicos.

25 Además, los derivados de isoindol de acuerdo con la fórmula (I), se pueden unir, acoplar o fijar de otro modo a moléculas que mejoran la penetración de la barrera hematoencefálica. A saber, acoplar, unir o fijar los derivados de isoindol a un ácido graso esencial o vitamina para mejorar la penetración en el sistema nervioso central. Tales técnicas y una amplia gama de moléculas y prounidades estructurales que pueden conseguir estos efectos son bien conocidas para los expertos en el arte de la ciencia farmacéutica. Por ejemplo, un compuesto representativo de acuerdo con la fórmula 1; (5-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-5-hidroxi-5H-imidazo(2,1-a)isoindol) se puede conjugar con ácido N-(4-((2-amino-1,4-dihidro-4-oxo-6-pteridinil)metil)amino)benzo-il)-L-glutámico (ácido fólico) por formación de un enlace éster para crear una nueva molécula: ácido 2-(4-((2-amino-4-oxo-1,4-dihidropteridin-6-il)metilamino)benzamido)-5-(5-(4-clorofenil)-3,5-dihidro-2H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-iloxi)-5-oxopentanoico. Esta molécula sería un profármaco del compuesto representativo (5-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-5-hidroxi-5H-imidazo(2,1-a)isoindol). La unidad estructural de folato unida serviría para facilitar el transporte del compuesto representativo a través de la barrera intestinal y hacia el torrente sanguíneo y/o hacia el cerebro a través del mecanismo transportador de folato. Después del transporte, las esterases del tejido de origen natural escindirían la molécula de profármaco en el enlace éster en ácido fólico y la molécula de fármaco activo (5-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-5-hidroxi-5H-imidazo(2,1-a)isoindol). Otro ejemplo de un profármaco de los compuestos de acuerdo con la fórmula I es (5-(4-Clorofenil 2,3-dihidro-5-hidroxi-5H-imidazo(2,1-a)isoindol) conjugado con colina o un derivado de colina para facilitar el transporte a través de la barrera hematoencefálica. Los métodos para producir profármacos utilizando derivados de colina se describen en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2001007865. Los ejemplos específicos indicados en los ejemplos anteriores se proporcionan con fines ilustrativos y no se pretende en modo alguno limitar el alcance contemplado en este documento.

45 Los derivados de isoindol contemplados en el alcance de esta divulgación se pueden utilizar conjuntamente con uno o más compuestos de fármacos y utilizados de acuerdo con los métodos de la presente divulgación siempre y cuando el agente farmacéutico tenga un uso que sea también efectivo en el tratamiento del trastorno neurocomportamental y/o condiciones comórbidas. Los agentes farmacéuticos incluyen las siguientes categorías y ejemplos específicos. No se pretende que la categoría esté limitada por los ejemplos específicos mencionados en este documento. Los expertos en el arte serán capaces de identificar fácilmente aquellos agentes farmacéuticos que tienen utilidad con la presente divulgación. Los expertos en el arte reconocerán también numerosos otros compuestos que caen dentro de las categorías y que son útiles de acuerdo con la divulgación.

55 Adrenérgico: adrenalona; mesilato de amidrofina; clorhidrato de apraclonidina; tartrato de brimonidina; clorhidrato de dapiprazol; clorhidrato de deterenol; dipivefrina; clorhidrato de dopamina; sulfato de efedrina; epinefrina; bitartrato de epinefrina; borato de epinefrilo; clorhidrato de esproquin; clorhidrato de etafedrina; bromhidrato de hidroxianfetamina; levonordefrina; mefentermina sulfato; bitartrato de metaraminol; clorhidrato de metizolina; clorhidrato de nafazolina; bitartrato de norepinefrina; oxidopamina; clorhidrato de oximetazolina; clorhidrato de fenilefrina; clorhidrato de fenilpropanolamina; fenilpropanolamina polistirex; clorhidrato de prenalterol; propilhexedrina; clorhidrato de pseudoefedrina; clorhidrato de tetrahidrozolina; clorhidrato de tramazolina; clorhidrato de xilometazolina.

Esteroides adrenocorticales: ciprocinonida; acetato de desoxicorticosterona, pivalato de desoxicorticosterona; acetato de dexametasona; acetato de fludrocortisona; flumoxonida; hidrocortisona hemisuccinato; metilprednisolona hemisuccinato; naflocort; procinonida; acetato de timobesona; tipredano.

Supresor suprarrenal: aminoglutetimida; trilostano.

5 Disuasión del alcohol: Disulfiram

Antagonista de aldosterona: canrenoato de potasio; canrenona; dicirenona; mexrenoato de potasio; prorenato de potasio; espironolactona.

Aminoácido: alanina, ácido aspártico; clorhidrato de cisteína; cistina; histidina; isoleucina; leucina; lisina; acetato de lisina; clorhidrato de lisina; metionina; fenilalanina; prolina; serina; treonina; triptófano; tirosina; valina.

10 Analéptico: modafinilo.

Analgésico: acetaminofeno; clorhidrato de alfentanilo; aminobenzoato de potasio; aminobenzoato de sodio; anidoxima; anileridina; clorhidrato de anileridina; clorhidrato de anilopam; aniolac; antipirina; aspirina; benoxaprofeno; clorhidrato de bencidamina; clorhidrato de bicifadina; clorhidrato de brifentanilo; maleato de bromadolina; bromfenac sódico; clorhidrato de buprenorfina; butacetina; butixirato; butorfanol; butorfanol tartrato; carbamazepina; carbaspirina de calcio; clorhidrato de carbifeno; citrato de carfentanilo; succinato de ciprofadol; ciramadol; clorhidrato de ciramadol; clonixeril; clonixina; codeína; fosfato de codeína; sulfato de codeína; clorhidrato de conorfona; ciclazocina; clorhidrato de dexoadrol; dexpedolac; dezocina; diflunisal; bitartrato de dihidrocodeína; dimefadano; dipirona; clorhidrato de doxipicomina; drinideno; clorhidrato de enadolina; epirizol; tartrato de ergotamina; clorhidrato de etoxazeno; etofenamato; eugenol; fenoprofeno; calcio fenoprofeno; citrato de fentanilo; floctafenina; flufenisal; flunixina; flunixin meglumina; maleato de flupirtina; fluproquazona; clorhidrato de fluradolina; flurbiprofeno; clorhidrato de hidromorfona; ibufenac; indoprofeno; ketazocina; ketoranol; ketorolac trometamina, clorhidrato de letimida; acetato de levometadilo; cloruro de acetato de levometadilo; clorhidrato de levonantradol; levorfanol tartrato; clorhidrato de lofemizol; lofentanil oxalato; lorcinadol; lomoxicam; salicilato de magnesio; ácido mefenámico; clorhidrato de menabitan; clorhidrato de meperidina; clorhidrato de meptazinol; clorhidrato de metadona; acetato de metadilo; metofolina; metotrimoprazina; acetato de metkefamida; clorhidrato de mimbane; clorhidrato de mirfentanilo; molinazone; sulfato de morfina; moxazocina; clorhidrato de nabitán; clorhidrato de nalbufina; clorhidrato de nalmexona; namoxirato; clorhidrato de nantradol; naproxeno; naproxeno de sodio; naproxol; clorhidrato de nefopam; clorhidrato de nexeridina; clorhidrato de noracimetiladol; clorhidrato de ocfentanilo; octazamida; olvanil; fumarato de oxetorona; oxycodona; clorhidrato de oxycodona; tereftalato de oxycodona; clorhidrato de oximorfona; pemedolac; pentamorfona; pentazocina; clorhidrato de pentazocina; lactato de pentazocina; clorhidrato de fenazopiridina; feniramidol clorhidrato; clorhidrato de picenadol; pinadolina; pifrenidona; piroxicam olamina; maleato de pravadolina; clorhidrato de prodilidina; clorhidrato de profadol; fumarato de propirarn; clorhidrato de propoxifeno; napsilato de propoxifeno; proxazol; citrato de proxazol; proxorfan tartrato; clorhidrato de pirrolifeno; clorhidrato de remifentanilo; salcolex; maleato de salateamida; salicilamida; salicilato meglumina; salsalato; salicilato de sodio; mesilato de espiradolina; sufentanilo; citrato de sufentanilo; talmetacina; talniflumato; talosalato; succinato de tazadoleno; tebufelona; tetridamina; tifurac de sodio; clorhidrato de tilidina; tiopinac; tonazocina mesilato; clorhidrato de tramadol; clorhidrato de trefentanilo; trolamina; clorhidrato de veradolina; clorhidrato de veriloparn; volazocina; mesilato de xorfanol; clorhidrato de xilacina; mesilato de zenazocina; zomepirac sódico; zucapsaicina.

Compuestos anoréxicos que incluyen dexfenfluramina.

40 Anoréxico: aminorex; amfecloral; clorhidrato de clorfentermina; clominorex; clorhidrato de clortenina; clorhidrato de dietilpropión; clorhidrato de fenfluramina; fenisorex; fludorex; fluminorex; succinato de levamfetamina; clorhidrato de mefenorex; clorhidrato de fenmetrazina; fentermina; clorhidrato de sibutramina.

Agente anti-ansiedad: clorhidrato de adatanserina; alpidem; mesilato de binospirona; bretazenil; glemanserina; clorhidrato de ipsapirona; maleato de mirisetrón; ocinaplon; clorhidrato de ondansetrón; panadiplon; pancoprida; pazinaclona; clorhidrato de serazapina; citrato de tandospirona; clorhidrato de zalospirona.

45 Antidepresivo: clorhidrato de adatanserina; adinazolam; adinazolam mesilato; alaproclato; clorhidrato de aletamina; clorhidrato de amedalina; clorhidrato de amitriptilina; amoxapina; maleato de aptazapina; fumarato de azaloxan; azepindole; clorhidrato de azipramina; clorhidrato de bipenarnol; clorhidrato de bupropión; butacetina; clorhidrato de butriptilina; caroxazona; cartazolato; ciclazindol; clorhidrato de cidoxepina; mesilato de cilobamina; clorhidrato de clodazon; clorhidrato de clomipramina; fumarato de cotinina; ciclidol; clorhidrato de cipenamina; clorhidrato de ciprolicol; ciproximida; tosilito de daledalin; clorhidrato de dapoxetina; maleato de dazadol; clorhidrato de dazepinil; clorhidrato de desipramina; dexamisol; deximafen; clorhidrato de dibenzepina; clorhidrato de dioxadol; clorhidrato de dotiepinga; clorhidrato de doxepina; clorhidrato de duloxetina; maleato de eclanamina; enciprato; clorhidrato de etoperidona; clorhidrato de fantridona; clorhidrato de fehmatozole; fenmetramida; fumarato de fezolamina; clorhidrato de fluotracen; fluoxetina; clorhidrato de fluoxetina; clorhidrato de fluparoxano; gamfexina; sulfato de guanoxifenilo; clorhidrato de imafen; clorhidrato de imiloxan; clorhidrato de imipramina; clorhidrato de indeloxazina; clorhidrato de intryptiline; ipridol; isocarboxazida; fumarato de ketipramina; clorhidrato de lofepramina, lortalamina; maprotilina;

- clorhidrato de maprotilina; clorhidrato de melitracen; clorhidrato de milacemida; clorhidrato de minaprina; mirtazapina; moclobemida; sulfato de modalina; clorhidrato de napactadina; clorhidrato de napamezol; clorhidrato de nefazodona; nisoxetina; clorhidrato de nitrafudam; maleato de nomifensina; clorhidrato de nortriptilina; octriptilina fosfato; clorhidrato de opipramol; clorhidrato de oxaprotilina; oxipertina; paroxetina; sulfato de fenelzina; pirandamine clorhidrato; pizotilina;
- 5 clorhidrato de pridedine; clorhidrato de prolintano; clorhidrato de protriptileno; maleato de quipazina; roliciprina; clorhidrato de seproxetina; clorhidrato de sertralina; clorhidrato de sibutramina; sulpirida; suritozol; clorhidrato de tametralina; fumarato de tampramina; clorhidrato de tandamina; clorhidrato de tiazesima; tozalinona; clorhidrato de tomoxetina; clorhidrato de trazodona; clorhidrato de trebenzomina; trimipramina; maleato de trimipramina; clorhidrato de venlafaxina; clorhidrato de viloxazina; clorhidrato de zimeldina; zometapina.
- 10 Antihipertensivo: clorhidrato de aflizosina; alipamida; altiazida; clorhidrato de amiquinsina; besilato de amlodipina; maleato de amlodipina; acetato de anaritide; maleato de atiprosina; belfosdil; bemitradina; mesilato de bendacalol; bendroflumetiazida; benzotiazida; clorhidrato de betaxolol; sulfato de betanidina; clorhidrato de bevantolol; clorhidrato de biclodil; bisoprolol; fumarato de bisoprolol, clorhidrato de bucindolol; bupicomida; butiazida; candoxatril; candoxatrilat; captopril; carvedilol; ceronapril; clorotiazida sódica; cicletanina; cilazapril; clonidina; clorhidrato de clonidina; clopamida;
- 15 ciclopentiazida; ciclotiazida; darodipina; sulfato de debrisoquin; clorhidrato de delapril; diapamida; diazóxido; clorhidrato de dilevalol; diltiazem malato; ditekiren; mesilato de doxazosina; ecadotril; maleato de enalapril; enalaprilat; enalkiren; mesilato de endralazina; epitiazida; eprosartán; mesilato de eprosartán; mesolato de fenoldopam; maleato de flavodilol; flordipina; flosequinan; fosinopril sódico; fosinoprilat; guanabenz; acetato de guanabenz; sulfato de guanaclina; sulfato de guanadrel; guancidina; monosulfato de guanetidina; sulfato de guanetidina; clorhidrato de guanfacina; sulfato de guanisoquina; sulfato de guanoclor; clorhidrato de guanocina; guanoxabenz; sulfato de guanoxano; sulfato de guanoxifenilo, clorhidrato de hidralazina; hidralazina polistirex; hidroflumetiazida; indacrinona; indapamida; clorhidrato de indolaprif; indoramina; clorhidrato de indoramina; clorhidrato de indorenato; lacidipina; leniquinsin; levromakalim; lisinopril; clorhidrato de lofexidina; losartán potasio; clorhidrato de losulazina; mebutamato; clorhidrato de mecamilamina; medroxalol; clorhidrato de medroxalol; metaltiazida; metictotiazida; metildopa; clorhidrato de metildopato; metipranolol;
- 20 metolazona; fumarato de metoprolol; succinato de metoprolol; metirosina; minoxidil; monatepil maleato; muzolimina; nebulol; nitrendipina; ofornine; clorhidrato de pargilina; pazóxido; clorhidrato de pelanserin; perindopril erbumine; clorhidrato de fenoxibenzamina; pinacidil; pivopril; politiazida; clorhidrato de prazosina; primidolol; clorhidrato de prizidilol; clorhidrato de quinapril; quinaprilat; clorhidrato de quinazosina; clorhidrato de quinelorano; clorhidrato de quinpirole; bromuro de quinuclio; ramipril; rauwolfia serpentina; reserpina; saprisartán potasio; acetato de saralasin; nitroprusiato de sodio; clorhidrato de sulfinalol; tasosartán; clorhidrato de teludipina; clorhidrato de temocapril; clorhidrato de terazosina; terlakiren; tiamenidina; clorhidrato de tiamenidina; ticrinafen; tinabino; tiadazosina; clorhidrato de tipentosina; triclormetiazida; clorhidrato de trimazosina; camsilato de trimetafan; clorhidrato de trimoxamina; tripamida; xipamida; clorhidrato de zankiren; zofenoprilat arginina.
- 25
- 30
- 35 Antiinflamatorio: alclofenaco; dipropionato de alclometasona; acetona de algestona; alfa amilasa; amcinafal; amcinafida; sodio amfenaco; clorhidrato de amiprilosa; anakinra; aniolac; anitrazafen, apazona; balsalazida disódico; bendazac; benoxaprofeno; clorhidrato de bencidamina; bromelainas; broperamol; budesonida; carprofeno; cicloprofeno; cintazona; cliprofen; propionato de clobetasol; butirato de clobetasona; clopirac; propionato de cloticasona; acetato de cormetasona; cortodoxona; deflazacort; desonida; desoximetasona; dipropionato de dexametasona; diclofenaco de potasio; diclofenaco de sodio; diacetato de diflorasona; diflumidona sódica; diflunisal; difluprednato; diflazona; dimetilsulfóxido; drocinonida; endrisona; enlimomab; menolicam sodio; epirizol; etodolaco; etofenamato; felbinac; fenamol; fenbufen; fenclofenac; fenclorac; fendosal; fempipalona; fentiazac; flazalona; fluazacort; ácido flufenámico; flumizol; acetato de flunisolida; flunixina; flunixina meglumina; fluocortina butilo; acetato de fluorometolona; fluquazona; flurbiprofeno; fluretofen; propionato de fluticasona; furaprofeno; furobufen; halcinonida; propionato de halobetasol; acetato de halopredona; ibufenaco; ibuprofeno; ibuprofeno aluminio; ibuprofeno piconol; ilonidap; indometacina; indometacina sódica; indoprofeno; indoxol; intrazol; acetato de isoflupredona; isoxepac; isoxicam; cetoprofeno; clorhidrato de lofemizol; lornoxicam; loteprednol etabonato, meclofenamato de sodio; ácido meclofenámico; dibutirato de meclorisona; ácido mafenámico; mesalamina; meseclazona; suleptanato de metilprednisolona; morniflumato; nabumetona; naproxeno; naproxeno sódico; naproxol; nimazona; olsalazina de sodio; orgoteína; orpanoxina; oxaprozina; oxifenbutazona; clorhidrato de paranilina; pentosano polisulfato sódico; glicerato de sodio de fenbutazona;
- 40
- 45
- 50
- 55
- Antinauseas: clorhidrato de buclizina; ciclizina lactato; clorhidrato de naboctato.
- Antineutropénico: filgrastim; lenograstim; molgramostim; regramostim; sargramostim.
- Agente antiobsesional: maleato de fluvoxamina.
- Antiparkinsoniano: mesilato de benztropina; biperideno; clorhidrato de biperideno; biperideno lactato; carmantadina; clorhidrato de ciladopa; dopamantina; clorhidrato de etopropazina; lazabemida; levodopa; clorhidrato de lometralina;
- 60 clorhidrato de mofegilina; clorhidrato de naxagolida; sulfato de pareptide; clorhidrato de prociclidina; clorhidrato de

- quinetorano; clorhidrato de ropinirol; clorhidrato de selegilina; tolcapona; clorhidrato de trihexifenidilo. antiperistáltico: clorhidrato de difenoximida; difenoxina; clorhidrato de difenoxilato; fluperamida; clorhidrato de lidamidina; clorhidrato de loperamida; malethamer; nufenoxol; paregorico.
- 5 Antipsicótico: maleato de acetofenazina; alentemol bromhidrato; alpertina; azaperona; maleato de batelapina; benperidol; clorhidrato de bencindopirina; brofbxina; bromperidol; bromperidol decanoato; clorhidrato de butaclamol; butaperazina; maleato de butaperazina; maleato de carfenazina; clorhidrato de carvotrolina; clorpromazina; clorhidrato de clorpromazina; clorprotixeno; cinpereno; cintriamida; clomacran fosfato; clopexitol; clopimozida; mesilato de clopipazano; clorhidrato de cloroperona; clotiapina; maleato de clotixamida; clozapina; clorhidrato de ciclofenazina; droperidol; clorhidrato de etazolato; fenimida; flucindol; flumezapina; flufenazina decanoato; enantato de flufenazina;
- 10 clorhidrato de flufenazina; fluspiperona; fluspirileno; flutrolina; clorhidrato de gevotrolina; halopemida; haloperidol; haloperidol decanoato; iloperidona; clorhidrato de imidolina; lenperona; mazapertina succinato; mesoridazina; besilato de mesoridazina; metiapina; milenperona; milipertina; clorhidrato de molindona; clorhidrato de naranol, clorhidrato de neflumozida; ocapezidona; olanzapina; oxiperomida; penfluridol; maleato de pentiapina; perfenazina; pimozida; clorhidrato de pinoxepina; pipamperona; piperacetazina; pipotiazina palmitato; clorhidrato de piquindona; edisilato de proclorperazina; maleato de proclorperazina; clorhidrato de promazina; remoxiprida; clorhidrato de remoxiprida;
- 15 clorhidrato de rimcazol; clorhidrato de seperidol; sertindol; setoperona; spiperona; tioridazina; clorhidrato de tioridazina; tiotixeno; clorhidrato de tiotixeno; clorhidrato de tioperidona; clorhidrato de tiospirona; clorhidrato de trifluoperazina; trifluperidol; triflupromazina; clorhidrato de triflupromazina; clorhidrato de ziprasidona.
- Supresor del apetito: clorhidrato de dexfenfluramina; tartrato de fendimetrazina; clorhidrato de fentermina.
- 20 Reguladores de glucosa en sangre: insulina humana; glucagon; tolazamida; tolbutamida; cloropropamida; acetohexamida y glipizida.
- Inhibidor de la anhidrasa carbónica: acetazolamida; acetazolamida sódica, diclorfenamida; clorhidrato de dorzolamida; metazolamida; clorhidrato de sezolamide.
- 25 Depresor cardiaco: clorhidrato de acecainida; cloruro de acetilcolina; actisomida; adenosina; amiodarona; aprindino; clorhidrato de aprindine; fumarato de artilda; diclorhidrato de azimilida; bidisomida; maleato de bucainida; bucromarona; clorhidrato de butoprozina; capobenato de sodio; ácido capobénico; cifenline; succinato de cifenline; fosfato de clofilium; disobutamida; disopiramida; fosfato de disopiramida; dofetilida; drobulina; acetato de edifolona; tosilato de emilio; clorhidrato de encainide; acetato de flecainida; fumarato de ibutilida; clorhidrato de indecainida; fumarato de ipazilida; clorhidrato de lorajmine; clorhidrato de lorcaínida; sulfato de meobentina; clorhidrato de mexiletina; modecainida;
- 30 moricizina; oxiramide; clorhidrato de pirlenol; pirolazamida; cloruro de pranolio; clorhidrato de procainamida; clorhidrato de propafenona; pirinolina; bromuro de quindonio; gluconato de quinidina; sulfato de quinidina; clorhidrato de recainam; tosilato de recainam; clorhidrato de risotilida; clorhidrato de ropitoin; clorhidrato de sematilida; maleato de suricainida; tocainida; clorhidrato de tocainida; transcainida.
- Cardiotónica: actodigina; amrinona; bemoradan; butopamina; carbazeran; succinato de carsatrin; deslanoside; digital; digitoxina; digoxina; dobutamina; clorhidrato de dobutamina; lactobionato de dobutamina; tartrato de dobutamina; enoximona; clorhidrato de imazodan; indolidan; clorhidrato de isomazol; levdobutamina lactobionato; sulfato de lixazinona; medorinona; milrinona; clorhidrato de pelrinona; pimobendán; piroximona; prinoxodan; proscillaridina; quazinona; clorhidrato de tazolol; vesnarinona.
- Agente cardiovascular: dopexamina; clorhidrato de dopexamina.
- 40 Colerético: ácido deshidroquólico; fencibutirol; himecromona; piprozolina; sincalide; tocamfilo.
- Colinérgico: aceclidina; cloruro de betanecol; carbacol; bromuro de decamerio; dexpanentol; ecotiofato de yoduro; isoflurofato; cloruro de metacolina; bromuro de neostigmina; metilsulfato de neostigmina; fisostigmina; salicilato de fisostigmina; sulfato de fisostigmina; pilocarpina; clorhidrato de pilocarpina; nitrato de pilocarpina; bromuro de piridostigmina
- 45 Agonista colinérgico: xanomelina; tartrato de xanomelina.
- Desactivador de la colinesterasa: cloruro de obidoxima; cloruro de pralidoxima; yoduro de pralidoxima; mesilato de pralidoxima
- Coccidiostato: arprinocida; narasina; semduramicina; semduramicina sódica.
- 50 Adyuvante de cognición: mesilatos ergoloide; piracetam; clorhidrato de pramiracetam; pramiracetam sulfato; clorhidrato de tacrina.
- Potenciador de la cognición: clorhidrato de besipirdina; linopirdina; sibopirdina.

5 Hormona: dietilestilbestrol; progesterona; 17 hidroxiprogestero; medroxiprogestero; norgestrel; noretinodrel; estradiol; megestrol (megace); noretindrona; levonorgestrel, etinodiol; etinilestradiol; mestranol; estrona; equilina; 17 alfa dihidroequilina; equilenina; 17 alfa dihidroequilenina; 17 alfa-estradiol; 17 beta estradiol; leuprolida (lupron); glucagón; testolactona; clomifeno; gonadotropinas mesopáusicas Han; gonadotropina coriónica humana; urofollitropina; bromocriptina; gonadorelina; hormona liberadora de la hormona luteinizante y análogos; gonadotropinas; danazol; testosterona; deshidroepiandrosterona; androstenediona; dihidroestosterona, relaxina; ocitocina; vasopresina; foliculostatina; proteína reguladora del folículo; gonadotropinas; inhibidor de la maduración del ovocito; factor de crecimiento de insulina; hormona estimuladora folicular; hormona luteinizante; tamoxifeno; triflutato de corticorelina ovina; cosintropina; metogest; pituitaria, posterior; acetato de seractida; somalabor; somatrem; somatropina; somenopor; somidobove.

10 Adyuvante de memoria: clorhidrato de dimoxamina; ribaminol.

Potenciador del rendimiento mental: aniracetam.

Regulador del estado de ánimo: fengabina.

Neuroléptico: fumarato de duoperona; risperidona.

15 Neuroprotector: maleato de dizocilpina.

Psicotrópico: minaprina.

20 Relajante: clorhidrato de adifenina; cloruro de alcurnio; aminofilina; azumoleno sódico; baclofeno; clorhidrato de benzocetamina; carisoprodol; carbamato de clorfenina; clorzoxazona; cinflumida; cinamedrina; clodanolenol; clorhidrato de ciclobenzaprina; dantroleno; dantroleno sódico; fenalanida; clorhidrato de feniripol; clorhidrato de fetoxilato; clorhidrato de flavoxato; fletazepam; flumetramida; clorhidrato de flurazepam; bromuro de hexafluoreno; clorhidrato de isomilamina; lorbamato; clorhidrato de mebeverina; clorhidrato de mesuprina; metaxalone; metocarbamol; clorhidrato de meixeno; malato de nafomina; maleato de nelezaprina; clorhidrato de papaverina; clorhidrato de pipoxolano; quinctolato; ritodrina; clorhidrato de ritodrina; rolodina; teofilina glicinato sódico; clorhidrato de tifenamilo; xilobam

25 Sedante-hipnótico: alobarbital; alonimid; alprazolam; amobarbital sódico; bentazepam; brotizolam, butabarbital; butabarbital sódico; butalbital; capurida; carbocloral; cloral betaína; cloral hidrato; clorhidrato de clordiazepóxido; clorhidrato de cloperidona; cloroetato; ciprazepam; clorhidrato de dexclamol; diazepam, dicloralfenazona; estazolam; etclorvinol; etomidato; fenobam; flunitrazepam; fosazepam; glutetimida; halazepam; lormetaxepam; meclucualona; meprobamato; metacualona; midaflur; paraldehído; pentobarbital; pentobarbital sódico; perlapina; prazepam; quazepam; reclazepam; roletamida; secobarbital; secobarbital sódico; suproclona; talidomida; tracazolato; maleato de trepipam; triazolam; tricetamida; triclofos sódico; trimetozina; uldazepam; zaleplon; clorhidrato de zolazepam; tartrato de zolpidem.

30 Antagonista de la serotonina: tartrato de altanserina; amesergida; cetanserina; ritanserina

Inhibidor de la serotonina: clorhidrato de cinanserina; fenclonina; mesilato de fonazina; tosilato de xilamidina.

Antagonista del receptor de serotonina: clorhidrato de tropanserina.

35 Estimulante: ácido amfonélico; sulfato de anfetamina; sulfato de ampizina; clorhidrato de arbutamina; azabon; cafeína; ceruletida; dietilamina ceruletida; cisaprida; fumarato de dazoprida; dextroanfetamina; sulfato de dextroanfetamina; clorhidrato de difluanina; clorhidrato de dimeflina; clorhidrato de doxapram; acetato de etriptamina; etamivan; clorhidrato de fenetilina; clorhidrato de flubanilato; flurotilo; fosfato de histamina; clorhidrato de indrilina; mefexamida; clorhidrato de metanfetamina; clorhidrato de metilfenidato; pemolina; clorhidrato de pirovalerona; xamotérol; fumarato de xamoterol.

Sinérgico: clorhidrato de proadifen.

40 Hormona tiroidea: levotiroxina sódica; liotironina sódica; liotrix.

Inhibidor tiroideo: metimazol; propiltiouracilo.

Tiroimético: clorhidrato de tiomedan.

Agentes de isquemia cerebral: clorhidrato de dextrorfano.

Vasoconstrictor: amida de angiotensina; felypressin; metisergida; maleato de metisergida.

45 Vasodilatador: alprostadil; clorhidrato de azaclorzina; sulfato de bametano; clorhidrato de bepridil; buterizina; citrato de cetiedil; clorhidrato de cromonar; clonitrato; clorhidrato de diltiazem; dipiridamol; droprenilamina; tetranitrato de eritrita; felodipina; clorhidrato de flunarizina; fostedil; hexobendina; niacinato de inositol; clorhidrato de iproxamina; dinitrato de

5 isosorbida; mononitrato de isosorbida; clorhidrato de isoxsuprina; lidoflazina; mefenidilo; fumarato de mefenidilo; diclorhidrato de mibefradil; clorhidrato de mioflazina; mixidina; oxalato de nafronilo; clorhidrato de nicardipina; nicergolina; nicorandilo; alcohol nicotínico; nifedipina; nimodipina; nisoldipina; oxfenicina; clorhidrato de oxprenolol; tetranitrato de pentaeritritol; pentoxifilina, pentritinol; maleato de perhexilina; pindolol; pirsidomina; prenilamina; nitrato de propatilo; suloctidilo; clorhidrato de terodilina; clorhidrato de tipropidilo; clorhidrato de tolazolina; niacinato de xantinol.

10 Cuando se administran, las formulaciones de la divulgación se aplican en cantidades farmacéuticamente aceptables y en composiciones farmacéuticamente aceptables. Tales preparaciones pueden contener rutinariamente sales, agentes reguladores, conservantes, portadores compatibles y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Cuando se utilizan en medicina, las sales deben ser farmacéuticamente aceptables, pero las sales no farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar convenientemente para preparar sales farmacéuticamente aceptables de las mismas y no están excluidas del alcance de la divulgación. Tales sales farmacológicamente y farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las preparadas a partir de los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, p-toluensulfónico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, fórmico, malónico, succínico, naftaleno-2-sulfónico y bencenosulfónico. También se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables como sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como sales de sodio, potasio o calcio.

15 Agentes reguladores apropiados incluyen: ácido acético y una sal (1-2% P/V); ácido cítrico y una sal (1-3% P/V); ácido bórico y una sal (0.5-2.5% P/V); y ácido fosfórico y una sal (0.8-2% P/V). Los conservantes apropiados incluyen cloruro de benzalconio (0.003-0.03% P/V); clorobutanol (0.3-0.9% P/V); parabenos (0.01-0.25% P/V) y timerosal (0.004-0.02% P/V).

20 En la presente divulgación, los derivados de isoindol de acuerdo con la fórmula (I) se administran en cantidades seguras y eficaces. Una cantidad eficaz significa la cantidad necesaria para retrasar, el inicio, inhibir la progresión, detener por completo la aparición o progresión de, o para reducir las manifestaciones clínicas o síntomas de la condición particular que se está tratando. En general, una cantidad eficaz para tratar un trastorno neurocomportamental será la cantidad necesaria para inhibir los síntomas del trastorno neurocomportamental particular in situ en un individuo en particular.

25 Cuando se administran a un individuo, las cantidades efectivas dependerán, por supuesto, de la condición particular que se está tratando; la severidad de la afección; parámetros individuales del paciente incluyendo edad, estado físico, tamaño y peso; tratamiento concurrente; frecuencia del tratamiento; y el modo de administración. Estos factores son bien conocidos para los expertos en el arte y se pueden tratar con una experimentación no más que rutinaria. Se prefiere generalmente que se use una dosis mínima, es decir, la dosis segura más baja que proporcione alivio apropiado de los síntomas.

30 La dosificación se puede ajustar apropiadamente para conseguir los niveles de fármaco deseados, local o sistémicamente. Generalmente, las dosis diarias de compuestos activos serán de aproximadamente 0.001 mg/kg por día a 200 mg/kg por día. Sin embargo, se reconoce que son rangos generales y que la dosis real utilizada tal como se contempla en un individuo dado puede ser menor o mayor que este intervalo de dosificación. En el caso de que la respuesta en un sujeto individual sea insuficiente a tales dosis, se pueden emplear dosis más altas (o dosis eficaces más altas mediante una vía de administración diferente y más localizada) en la medida en que la tolerancia del paciente lo permita.

35 Se dispone de una variedad de rutas de administración. El modo particular seleccionado dependerá, por supuesto, del fármaco particular seleccionado, de la gravedad del estado o estados patológicos tratados y de la dosificación requerida para la eficacia terapéutica. Los métodos de esta divulgación, hablando en términos generales, pueden practicarse utilizando cualquier modo de administración que sea médicamente aceptable, es decir, cualquier modo que produzca niveles efectivos de los compuestos activos sin causar efectos adversos clínicamente inaceptables y múltiples dosis durante un periodo de tiempo dado, también se contemplan. Tales modos de administración incluyen las rutas oral, rectal, sublingual, tópica, nasal, transdérmica o parenteral. El término "parenteral" incluye subcutáneo, intravenoso, intramuscular o infusión. Las inyecciones intramusculares de depósito preparadas adecuadamente también se pueden utilizar para la administración dentro del alcance de esta divulgación.

40 Las composiciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. En general, las composiciones se preparan uniendo uniformemente e íntimamente los compuestos en asociación con un portador líquido, un portador sólido finamente dividido, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

45 Las composiciones adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos, comprimidos o comprimidos para deshacer en la boca, conteniendo cada una, una cantidad predeterminada del compuesto activo. Otras composiciones incluyen suspensiones en licores acuosos o líquidos no acuosos tales como; un jarabe, un elixir o una emulsión.

50 Otros sistemas de suministro pueden incluir sistemas de liberación controlada, de liberación retardada o de liberación sostenida. Tales sistemas pueden evitar administraciones repetidas de los compuestos activos de la divulgación, aumentando la conveniencia para el sujeto y el médico. Muchos tipos de sistemas de liberación de liberación están disponibles y son conocidos para los expertos en el arte. Incluyen sistemas basados en polímeros tales como ácido

poliláctico y poliglicólico, polianhídridos y policaprolactona, sistemas no poliméricos que son lípidos incluyendo esteroides tales como colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos o grasas neutras tales como mono-, di y triglicéridos; sistemas de liberación de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas basados en péptidos; recubrimientos de cera, comprimidos preparados utilizando ligantes y excipientes convencionales, implantes parcialmente fundidos y similares. Además, se puede utilizar un sistema de suministro de hardware basado en la bomba, algunos de los cuales están adaptados para la implantación.

También se pueden utilizar dispositivos de liberación sostenida a largo plazo, composiciones farmacéuticas o derivados moleculares con los derivados de isoindol descritos por los inventores en la presente divulgación. La liberación de "largo plazo", como se utiliza en este documento, significa que el dispositivo de suministro de fármacos se construye y se dispone para suministrar niveles terapéuticos del ingrediente activo durante al menos 2 días y preferiblemente hasta 60 días. Los dispositivos de liberación sostenida a largo plazo tales como parches, implantes y supositorios son bien conocidos para los expertos en el arte e incluyen algunos de los sistemas de liberación descritos anteriormente. Los inventores también contemplan que los derivados de isoindol descritos por los inventores pueden formularse de tal manera que se alcancen diversos perfiles de plasma de los derivados de isoindol en individuos dados de modo que se mantengan ciertos perfiles efectivos de niveles plasmáticos dados durante un periodo de tiempo. Dichas estrategias de formulación son bien conocidas para los expertos en el arte y pueden incluir, por ejemplo, revestimientos especiales sobre comprimidos o gránulos que contienen los derivados de isoindol de esta divulgación, solos o en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas. Todas estas formulaciones se contemplan con el alcance de esta divulgación.

Parte experimental

La implicación del TMMS en una amplia gama de condiciones neurocomportamentales de otro modo no relacionadas y la capacidad de los compuestos de fórmula I para tratar estas condiciones, aunque la inhibición equilibrada de la absorción de trimonoamina se basa en los resultados de los experimentos y estudios de casos clínicos a continuación.

Ejemplo 1: Para determinar si los tres transportadores de monoamina del TMMS estaban implicados con la fisiopatología de diversos trastornos neurocomportamentales, se examinaron variantes polimórficas dentro de genes que regulaban la síntesis, el metabolismo y la unión al receptor de DA, 5HT y NE. El ácido desoxirribonucleico genómico (ADN) se obtuvo de pacientes con diversos trastornos neurocomportamentales seleccionados de las categorías de: 1) trastornos generalizados del desarrollo y/o trastornos del espectro autista (PNDS); 2) trastornos de control de impulsos y/o trastornos de deficiencia de recompensa (RDDS), 3) trastornos del espectro obsesivo-compulsivo (OCDs), 4) trastornos de demencia (DEMS), 5) trastornos somatoformes (SOMS) y 6) trastornos del movimiento (MOVS). Para examinar los objetivos farmacológicos de los compuestos que son objeto de esta solicitud de patente, las variantes polimórficas presentes en el ADN genómico de pacientes afectados con los trastornos se compararon con las del ADN de individuos control no afectados. Se examinaron los genes del portador soluble (SLC); SLC6A3, SLC6A4 y SLC6A2 que codifican para la proteína transportadora de dopamina (DAT), la proteína transportadora de serotonina (SERT) y la proteína transportadora de norepinefrina (NET), respectivamente. En estos estudios, se estudiaron tres variantes polimórficas en el gen SLC6A3: DAT1 (Vandenberg DJ, et al., 2000), DAT2 (Rubie C, et al., 2001) DAT3 (Vandenberg DJ, et al., 1992) y tres variantes polimórficas en el gen SLC6A4 SERT1 (Battersby S, et al., 1999), SERT2 (Heils A, et al., 1996), SERT3 (Ogilvie AD, et al., 1996), así como tres variantes polimórficas en el gen SLC6A2 NET1 (Urwin RE, et al., 2002), NET2 (Kim CH, et al., 2006) NET3 (Stober G, et al., 1996) utilizando técnicas publicadas. El análisis estadístico se realizó utilizando el análisis de Chi cuadrado de la persona y regresión logística.

Los resultados (Tabla 1) de análisis revelaron que variantes genéticas polimórficas específicas en los tres transportadores de monoamina del sistema TMMS se encontraron preferentemente en individuos humanos que sufren de estos trastornos neurocomportamentales en lugar de en individuos humanos control no afligidos con los trastornos. Estos datos indican que las alteraciones del TMMS y el desequilibrio de las trimonoaminas en el mismo, asociadas con la variación funcional de los transportadores de trimonoamina, subyacen a todos estos trastornos.

Ejemplo 2: Varios compuestos de acuerdo con la fórmula 1 se ensayaron in vitro por su capacidad para inhibir simultáneamente y de forma diferencial la unión de radioligandos a los transportadores de dopamina (DA), norepinefrina (NE) y serotonina (5HT) en la proporción K_i deseada. Estos transportadores controlan la cantidad de las tres monoaminas en el TMMS y por lo tanto regulan la neurotransmisión excitatoria e inhibitoria rápida en el SNC. Así, las cantidades relativas de las tres de estas monoaminas en el TMMS del cerebro controlan los comportamientos neurológicos de los mamíferos. Determinar el K_i de los compuestos representativos; los transportadores de monoamina humana recombinante (DAT, SERT y NET) se expresaron en células HEK-293 como se describe en Eshleman et al. (1999). Las células HEK-hDAT, HEK-hSERT y HEK-hNET se incubaron en medio de Eagle modificado o en medio de Eagle modificado por Dulbecco exactamente como se describe por Eshleman et al. Las células se cultivaron hasta confluencia en platos de cultivo de tejidos de 150 mm de diámetro en un ambiente humidificado al 10% de CO₂ a 37°C. Los valores de K_i de Mazindol, compuesto 1, 2 y 3 para DAT, NET y SERT humano recombinante expresados en células HEK-293 se determinaron en ensayos de unión competitiva mediante la inhibición de [3supH] Paroxetina (SERT), [125sup I] RTI-55 (DAT) y (NET). Los ensayos de unión contenían una alícuota de membranas preparadas a partir de las líneas celulares HEK que expresan los transportadores humanos recombinantes (≈12-30 μg de proteína, dependiendo de la línea celular, ajustada para unir <10% de la radiactividad total adicionada al ensayo), [125sup I]RTI-

55 (Concentración final 0.2 nM) o [3supH] Paroxetina (concentración final 0.4 nM) junto con reguladores de ensayo Krebs-HEPES para producir un volumen final de 250 µL. Se definió la unión específica como la diferencia en la unión observada en presencia y ausencia de 10 µM de nomifensina (HEK-hDAT), 10 µM de desipramina HEK-NET) o 10 µM de imipramina (HEK-hSERT). La reacción se incubó durante 90 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad y se terminó por filtración al vacío. Los experimentos de competición se realizaron con determinaciones duplicadas.

La Tabla 2 indica que los compuestos de acuerdo con la fórmula 1 y la molécula de ejemplo mazindol se unen simultáneamente a los tres de estos transportadores de monoamina y tienen un efecto inhibitor relativamente igual. Por lo tanto, tienen actividad farmacológica en el TMMS para la gama de trastornos neurocomportamentales asociados con estas variantes polimórficas. Particularmente, cada compuesto puede tener un efecto diferencial, pero casi igual de efecto sobre los transportadores DA, 5HT y NE y, así, regular simultáneamente la cantidad de DA, 5HT y NE disponible. Así, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) son "inhibidores equilibrados de la captación de trimonoamina"

Ejemplo 3: P.M. es un hombre de 14 años. A los 4 años, se realizó un diagnóstico de ADHD y se le trató con Ritalin (metilfenidato) con alguna mejora en el nivel de atención, pero poco efecto en otros síntomas neurocomportamentales, incluyendo el comportamiento abusivo y la depresión. A la edad de 9 años, también estaba siendo tratado con risperidona, que continuó durante 2 años. A los 13 años el paciente fue iniciado en mazindol a 2.5 mg BID y el ritalin se interrumpió. Dentro de los 2 meses informó un aumento del nivel de atención, pérdida de hiperactividad y su mal comportamiento como resultado de su impulsividad significativamente mejorado. Posteriormente, la risperidona se interrumpió completamente sin reaparición de los síntomas de ADHD (es decir, poco nivel de atención, hiperactividad o comportamiento inapropiado). El paciente se mantuvo en mazindol a 2.5 mg/día como el único agente sin la devolución de ningún síntoma de ADHD durante los siguientes 3 años.

Ejemplo 4: J.K. es un hombre de 16 años. Empezó a tener tics vocales constantes a los 3 años. Los tics motores empezaron a los 4 años, consistentes en lamerse los labios, rodar los ojos, tics de manos y pies. Se le diagnosticó síndrome de Tourette. A los 6 años se realizó también un diagnóstico de ADHD y se trató con metilfenidato con alguna mejora en la hiperactividad, pero poco efecto en su incapacidad para centrarse y concentrarse. A los 8 años, los principales problemas fueron con sus tics, arrebatos y falta de control. A los 10 años, a pesar del tratamiento con metilfenidato 20 mg dos veces al día (bid), haloperidol 0.5 mg y paroxetina 10 mg, estaba en la escuela especial y sufría de incontables tics motores y vocales todos los días durante las horas de vigilia y con brotes de gritos, coprolalia y episodios de automutilación. Coprolalia, mentir, golpear cosas y personas, y extremadamente de oposición. Se inició el tratamiento con mazindol 7.5 mg al día. Esto condujo a una mejoría significativa de estos síntomas y a los 4 meses se interrumpió la paroxetina y el metilfenidato, y luego se mantuvo en mazindol y dosis bajas de risperidona con excelente efecto clínico.

Ejemplo 5 P.C. Una mujer de 48 años había sufrido síndrome de fatiga crónica, "sensibilidad química y durante un año con fatiga marcada cada día a comienzos de la tarde o mediados de la tarde. Ha habido algunos dolores musculares acompañantes, pero no hay síntomas de la participación del sistema neurótico central. En el trabajo y en casa había sido gravemente afectada. Los títulos de EBV fueron positivos. Ella empezó con mazindol 5.0 mg por día. Entonces, experimentó un alivio completo de su fatiga y dolor muscular dolor después de 10 días de tratamiento, y esta mejora se mantuvo a partir de entonces en una dosis de 5 mg por día.

Ejemplo 6: W.K. un varón de 45 años había sufrido abuso de alcohol, adicción sexual y juego patológico durante 10 años. Había estado en consejería, Alcohólicos Anónimos, Gamblers Anónimos dentro y fuera durante los últimos 10 años con efectos mínimos. Había perdido su matrimonio y varios trabajos como resultado de sus problemas de conducta. Había sido tratado con antidepresivos, pero habían sido de poca ayuda. Fue diagnosticado con síntomas de un trastorno de deficiencia de recompensa y luego fue tratado con mazindol 2 mg BID. Durante las siguientes semanas informó de una pérdida o su deseo de beber y jugar fue capaz de dejar de beber completamente después de 5 semanas por primera vez en 10 años a pesar de haber estado en Alcohólicos Anónimos. Además, informó que la emoción que siempre ha obtenido de los juegos de azar no estuvo presente mucho tiempo y ya no sentía compulsión a jugar. La mejora en el comportamiento continuó durante todo el tiempo que estaba tomando mazindol.

Ejemplo 7: R O es un hombre de 68 años que había sufrido deterioro motor y disminución cognitiva desde los 60 años. A los 66 años desarrolló demencia franca y requirió institucionalización y cuidados de enfermería. Se inició en Mazindol a 8 mg por día y hubo mejoría de su función motora, y su demencia después de 2 semanas de tratamiento. Basándose en los informes de sus cuidadores, se volvió más consciente de los alrededores y fue capaz de reconocer a un miembro de la familia por primera vez en un año y no estaba "oyendo y viendo cosas que no estaban allí".

Ejemplo 8: L.P es una mujer de 32 años que desarrolló comportamientos compulsivos después del nacimiento de su primer hijo. Se obsesionó con la idea de "bacterias contaminantes de todo", esto empeoró cuando tuvo un segundo hijo. Lavó toda la comida incluso si había sido previamente envasada y colocada en alimentos específicos en lugares específicos en su despensa y refrigerador que estaba segura de que eran los más seguros: Llevaba guantes cuando salía de la casa y hacía que sus hijos lo hicieran así. Ella rociaba desinfectante en todo lo que ella o sus hijos entraban en contacto con y se negó a comer en los restaurantes. Antes de su embarazo se le había diagnosticado con enfermedad de ovario poliquístico y la necesidad de tratamiento para concebir. Ella dijo que también era "diabética límite", y comenzó el tratamiento con mazindol 5 mg al día, y poco después de comenzar su terapia reportó que "el

estado de ánimo era mejor" y no se sentía "ansiosa" por las bacterias más. Después de tres semanas de tratamiento con Mazindol dejó de utilizar guantes (y obligar a sus hijos a hacerlo) y el uso de desinfectante. Su marido informó que ella era una "mujer nueva" y no se le permitió dejar los alimentos sin tener que colocarlos en lugares específicos. El alivio de su comportamiento obsesivo compulsivo continuó mientras ella tomaba mazindol.

5 Referencias

- L.W. Swanson and G.D. Petrovich. What is the amygdala? *Trends Neurosci.* 21; 23-331. (1998)
- L. Heimer, A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse, *Am. J. Psychiatr.* 160; 1726-1739. (2003)
- P.W. Kalivas and C.D. Barnes, *Limbic motor circuits and neuropsychiatry*, CRC Press, Boca Raton (1993).
- 10 van Groen T. Kadish I. Wyss JM. Species differences in the projections from the entorhinal cortex to the hippocampus. *Brain Research Bulletin.* 57(3-4):553-6, (2002)
- Heidbreder CA. Groenewegen HJ. The medial prefrontal cortex in the rat: evidence for a dorso-ventral distinction based upon functional and anatomical characteristics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 27(6):555-79, (2003).
- Jones BJ, Blackburn TP. The medical benefit of 5-HT research. *Pharmacol Biochem Behav* Apr;71(4):555-681 (2002)
- 15 Othmer E. Othmer JP. Othmer SC. Brain functions and psychiatric disorders. A clinical view. *Psychiatric Clinics of North America.* 21(3):517-66, (1998) Sep.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR 4th ed. text version.* Washington DC: APA; 2000
- 20 Griggs RC. Moxley RT. Mendell JR., et al. Randomized, double-blind trial of mazindol in Duchenne dystrophy. *Muscle Nerve.* 13(12):1169-73 (1990) Dec
- Alvarez B, Dahlitz M, Grimshaw J, Parkes JD. Mazindol in long-term treatment of narcolepsy. *Lancet.* 25, 337(8752):1293-4. (1991)
- May Woodhouse CR, Tiptaft RC. Mazindol in the control of micturition. *Br J Urol.* Dec;55(6):636-8. (1983)
- 25 Cheng Y, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant ($[K_i]$) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition ($[I_{C50}]$) of an enzymatic reaction. *Biochem Pharm* 22:3099-3108 (1973).
- Green et al., "Protective Groups in Organic Chemistry". John Wiley & Sons, Inc., 2nd ed. New York, NY (1991)
- Kramer, W., Bile acid derived HMG-CoA reductase inhibitors, *Biochim. Biophys Acta.* 1227: 137-154 (1994b).
- Vandenbergh DJ, Persico AM, Hawkins AL, et al. Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics* 14: 1104-1106 (1992)
- 30 Rubie C, Schmidt F, Knapp M, et al. The human dopamine transporter gene: the 5'-flanking region reveals five diallelic polymorphic sites in a Caucasian population sample. *Neurosci Lett* 297; 125-128 (2001)
- Vandenbergh DJ, Thompson MD, Cook EH, et al. Human dopamine transporter gene: coding region conservation among normal, Tourette's disorder, alcohol dependence and attention-deficit hyperactivity disorder populations. *Mol Psychiatry* 2; 283-292 (2000)
- 35 Heils A, Teufel A, Petri S, et al. Allelic Variation of Human Serotonin Transporter Gene Expression. *J Neurochem.* 66(6):2621-2624 (1996)
- Ogilvie AD, Battersby S, Bubb V, et al Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet.* 347(9003):731-733 (March 16, 1996)
- 40 Battersby S, Ogilvie AD, Blackwood DH, et al. Presence of multiple functional polyadenylation signals and a single nucleotide polymorphism in the 3' untranslated region of the human serotonin transporter gene. *J Neurochem.* 72(4):1384-1388 (1999)
- Urwin RE, Bennetts B, Wilcken B, et al. Anorexia nervosa (restrictive subtype) is associated with a polymorphism in the novel norepinephrine transporter gene promoter polymorphic region. *Molecular Psychiatry.* 7(6):652-657 (2002)

Kim CH, Hahn MK, Joung Y, et al. A polymorphism in the norepinephrine transporter gene alters promoter activity and is associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Proc Natl Acad Sci USA.* 103(50):19164-19169 (2006)

5 Stober G, Nothen MM, Porzgen P, et al. Systematic search for variation in the human norepinephrine transporter gene: identification of five naturally occurring missense mutations and study of association with major psychiatric disorders. *Am J Med Genet.* 67(6):523-532 (1996)

Eshleman, A.J., Carmolli, M., et al. Characteristics of drug interactions with recombinant biogenic amine transporters expressed in the same cell type. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 289: 877-885 (1999).

Tabla 1. Genotipos SLC6A3, SLC6A4 y SLC6A2 y trastornos neurocomportamentales

Locus	Trastornos	Número	Genotipo1	Genotipo2	Genotipo3	Chi Cua.	Valor de p
DAT1	control	294	20	114	160	-----	-----
DAT1	PNDS	170	21	73	76	6.21	0.04
DAT1	RDDS	161	14	66	81	0.96	NS
DAT1	OCDS	131	9	72	50	10.27	0.0059
DAT1	DEMS	148	9	58	81	0.08	NS
DAT1	SOMS	154	8	86	60	11.9	0.0006
DAT1	MOVS	139	24	68	47	20.86	<0.0001
DAT2	control	294	109	141	44	-----	-----
DAT2	PNDS	170	47	91	32	4.49	NS
DAT2	RDDS	161	41	80	40	9.82	0.0074
DAT2	OCDS	131	60	66	5	11.6	0.003
DAT2	DEMS	148	36	81	31	7.85	0.0197
DAT2	SOMS	154	32	84	38	14.6	0.0007
DAT2	MOVS	139	41	69	29	3.57	NS
DAT3	control	294	110	138	46	-----	-----
DAT3	PNDS	170	75	90	5	17.8	0.0001
DAT3	RDDS	161	64	80	17	2.26	NS
DAT3	OCDS	131	56	56	19	1.09	NS
DAT3	DEMS	148	59	60	29	1.96	NS
DAT3	SOMS	154	80	64	10	8.73	0.0127
DAT3	MOVS	139	62	65	12	48.67	<0.0001
SERT1	control	294	85	148	61	-----	-----
SERT1	PNDS	170	59	92	19	7.18	0.02
SERT1	RDDS	161	65	48	48	17.8	0.0001

ES 2 613 731 T3

SERT1	OCDS	131	35	64	32	0.76	NS
SERT1	DEMS	148	28	94	26	7.47	0.0239
SERT1	SOMS	154	58	59	37	6.09	0.0476
SERT1	MOVS	139	21	83	35	9.74	0.0077
SERT2	control	294	120	130	44	-----	-----
SERT2	PNDS	170	51	85	34	5.82	0.05
SERT2	RDDS	161	41	86	34	11.08	0.003
SERT2	OCDS	131	34	70	27	8.89	0.0117
SERT2	DEMS	148	66	71	11	5.13	NS
SERT2	SOMS	154	76	40	38	15.75	0.0004
SERT2	MOVS	139	26	81	32	21.0	<0.0001
SERT3	control	294	132	94	68	----	----
SERT3	PNDS	170	74	57	29	0.75	NS
SERT3	RDDS	161	60	75	26	9.87	0.0072
SERT3	OCDS	131	71	41	16	7.13	0.0283
SERT3	DEMS	148	65	71	12	19.04	<0.0001
SERT3	SOMS	154	67	50	37	0.09	NS
SERT3	MOVS	139	62	43	34	0.1	NS
NET1	control	294	161	112	21	-----	-----
NET1	PNDS	170	95	69	6	2.61	NS
NET1	RDDS	161	90	63	8	0.82	NS
NET1	OCDS	131	89	26	16	23.4	<0.0001
NET1	DEMS	148	82	59	7	0.99	NS
NET1	SOMS	154	100	51	3	7.57	0.0227
NET1	MOVS	139	55	65	19	10.45	0.0054
NET2	control	294	153	119	22	-----	-----
NET2	PNDS	170	65	85	20	8.88	0.01
NET2	RDDS	161	39	94	28	35.5	<0.0001
NET2	OCDS	131	40	55	36	35.8	<0.0001
NET2	DEMS	148	61	67	20	6.69	0.0353
NET2	SOMS	154	86	57	11	0.6	NS

ES 2 613 731 T3

NET2	MOVS	139	75	54	10	0.14	NS
NET3	control	294	134	127	33	-----	-----
NET3	PNDS	170	101	86	10	5.89	0.05
NET3	RDDS	161	45	85	31	15.0	0.0005
NET3	OCDS	131	59	63	9	2.23	NS
NET3	DEMS	148	83	59	6	8.21	0.0165
NET3	SOMS	154	68	76	10	3.25	NS
NET3	MOVS	139	59	62	18	0.88	NS

DAT 1: Genotipo 1 = GG, Genotipo 2 = GA, Genotipo 3 = AA

DAT 2: Genotipo 1 = AA, Genotipo 2 = AT, Genotipo 3 = TT

DAT 3: Genotipo 1 = 10/10, Genotipo 2 = 10/non-10, Genotipo 3 = non-10/non-10

5

SERT 1: Genotipo 1 = TT, Genotipo 2 = TG, Genotipo 3 = GG

SERT 2: Genotipo 1 = LL, Genotipo 2 = LS, Genotipo 3 = SS

SERT 3: Genotipo 1 = 12/12, Genotipo 2 = 12/non-12, Genotipo 3 = non-12/non-12

10 NET 1: Genotipo 1 = L4/L4, Genotipo 2 = L4/S4, Genotipo 3 = S4/S4

NET 2: Genotipo 1 = AA, Genotipo 2 = AT, Genotipo 3 = TT

NET 3: Genotipo 1 = TT, Genotipo 2 = TC, Genotipo 3 = CC

NS (no significativo) = Valor p >0.05

15

Tabla 2. Inhibición de la unión de los transportadores de monoamina humana (Ki en nM) ± error medio estándar basado en 3 ensayos

Compuesto	hSERT	hNET	hDAT
mazindol	56 ± 9	24 ± 2	37 ± 3.2
Cpd 1	101 ± 7.9	363 ± 41	25 ± 4.8
Cpd 2	14 ± 5	56 ± 19	45 ± 11
Cpd 3	312 ± 45	89 ± 18	111 ± 7.3

Mazindol: 5-(4-Clorofenil)-2,5-dihidro-5H-imidazo(2,1-a)isoindol-5- ol

Cpd 1: 5-(3,4-diclorofenil)-2,5-dihidro-5H-imidazo(2,1-a)isoindol-5- ol

20

Cpd 2: 5-(4-Clorofenil)-2,5-dihidro-5H-imidazo(2,1-a)isoindol

Cpd 3: 5-(4-Clorofenil)-2,3-dihidro-5H-imidazo (2,1-a)isoindol

Reivindicaciones

1. Mazindol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la falta de atención, hiperactividad e impulsividad causada por el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) en un paciente mamífero, en donde el mazindol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es el único activo, y en donde se administra mazindol como una dosis diaria de 2.5 mg.
- 5