

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-099271-00000-0000

Fecha: 2010-08-12 16:10:58
Tra: 11 PATENTE IYI
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CREA
Eve: 379 FASENACIONAL II
Folios: 150



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

10-99271

PCT

INVENTARIO

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES



CSA848043

Organización y
Digitalización CSA Ltda

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: ANTAGONISTA DEL RECEPTOR OPIOIDE SELECTIVO KAPPA

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

DIRECCIÓN: Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 12 de Agosto de 2010

P2010/000076

Adm. 2010-08-12
22-09-2010

No Exm

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-099271- -00000-0000

Fecha: 2010-08-12 16:10:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 150

PETITORIO - FORMULARIO

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000076

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: ELI LILLY AND COMPANY

Dirección: Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos de
América

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: 1) David Lee MCKINZIE; 2) Charles Howard MITCH

3) Concepción PEDERGAL-TERCERO 4) DIAZ BUEZO, Nuria

Dirección: 1 y 2. Eli Lilly And Company, Lilly Corporate Center, Indianápolis,
Indiana 46285 EUA; 3. Avenida de la Industria 30, 20108 Alcobendas, Madrid

Nacionalidad o Domicilio: 1 y 2 Estadounidenses; 3. Española

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/030811 Fecha Enero 13, 2009

Publicación Internacional No. WO 2009/094260 Fecha Julio 30, 2009

6

Título (54) ANTAGONISTA DEL RECEPTOR OPIOIDE SELECTIVO KAPPA

Clasificación Internacional (51) C07D 207/08, A61P 25/32, A61K 31/40

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

EP

US

(32) Fecha

Enero 22, 2008

Marzo 25, 2008

(31) Número de Solicitud

08380012.8

61/039.121

9

Comprobante de pago No. 10-

Fecha Agosto de 2010

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple Ver Expediente No. 08-110.817

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

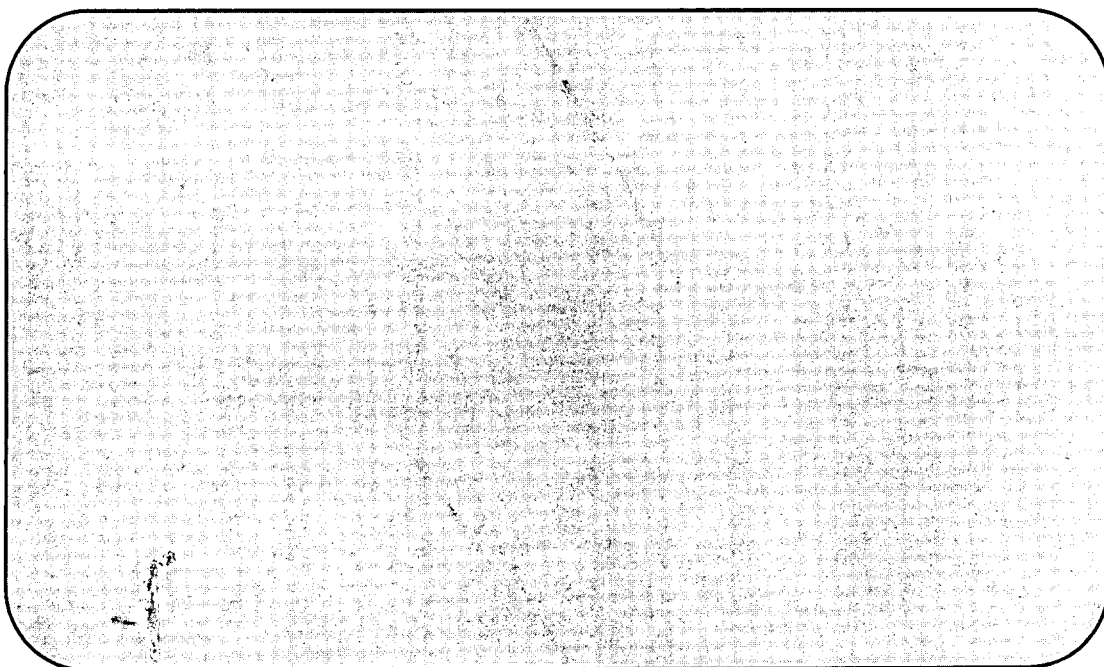
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 66,682
FECHA : AGOSTO 12 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-099271- -00000-0000

Fecha: 2010-08-12 16:10:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios. 150

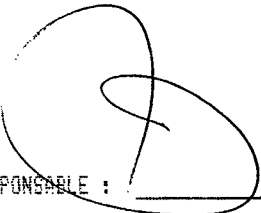
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	370873101	12/08/2010	19,672,000.00

***** CONCEPTO *****

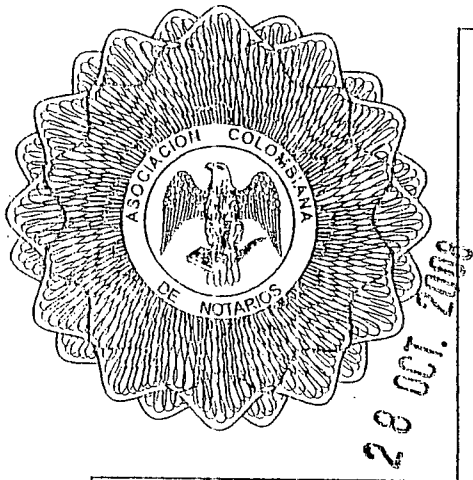
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

WK 9397304



ESCRITURA PUBLICA NUMERO : (1 2 2 7)

MIL DOSCIENTOS VEINTISIETE

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, a los Veintiocho -- (28) días del mes de Octubre -- -- del año dos mil ocho (2008), ante mi MARIA EUGENIA

ROJAS DE URUETA NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL CIRCULO DE BOGOTA, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos:-----

CLASE DE ACTO: PROTOCOLIZACION DE PODER.-----

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS Y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA.-----

C.C. No. 79.376.996 Y 79.782.747.-----

Comparecieron JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS, mayor de edad vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.376.996 de estado civil casado con sociedad conyugal vigente y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747, de estado civil casado con sociedad conyugal vigente, obrando en sus propios nombres y dijeron:-----

PRIMERO.- Que presentan para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en cinco (5) folios autenticados, un poder y sus traducciones los cuales son del siguiente tenor:-----

PODER-----

El suscrito ELI LILLY AND COMPANY, domiciliado en Lilly Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285 US por medio del

presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri, poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de patentes, modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial o extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones y demandas que por motivo de encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultades para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.-----

Firma (ilegible) -----

Fecha 17 July 2003-----

City, Country/ Ciudad, País: Indianápolis, Indiana, United Status of America.- -----

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.- -----

APOSTILLA EN PODER DE DE REPRESENTACION DE ELI LILLY
AND COMPANY.

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapoles, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Meter G. Stringer, Director Ejecutivo y patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.- -----

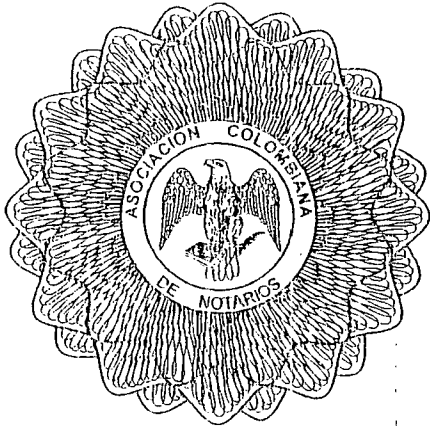
Todd Rokita Secretario de Estado-----

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana-----

APOSTILLA

(Convencion de la Haya del 5 octubre 1961)

WK 9397305



1. País: Estados Unidos de América-
este documento público -----
2. Ha sido firmado por: Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario
de la Corte del Circuito en y para el
condado Jonson -----
- 4 Lleva el sello del Secretario de la Corte
del Circuito en y para el estado de Indiana -----

Certificado

5. En: Indianapoles, Indiana -----
6. El: 22 de julio de 2003.-----
7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8 No. A2003-1279-----
9. Gran Sello del Estado de Indiana -----
10. Firma ilegible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana
- * Vigente desde el 1 de mayo de 2003, todas las apostillas de
Secretario y de Estado de Indiana tienen el sello impreso
electrónicamente. -----
- The Statehouse, Indianapoles, Indiana 46204, (307) 232-6531, fax
(317) 233-3283- -----

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario
Catherine Michel certifica que Meter G. Stringer, domiciliado en
7620 Castleton Faros, West Drive Indianápolis, Indiana- 46256
Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes
Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianápolis,
Indiana, Estados Unidos.-----

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial inglés-
Español- Inglés-----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.- -----

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento:
Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de
Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder

otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité Ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.-----

Firma del notario público Catherine Michel certifica sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008- residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana.-----

Es traducción fiel de inglés, con copia archivo para confrontación, Bogotá 28 de julio-2003.-----

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español- Inglés -----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.- -----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

Se advierte que la protocolización de documentos no da mayor fuerza o autenticidad de la que tienen dichos documentos. ----

Esta escritura pública fue firmada fuera del Despacho Notarial, de conformidad con el artículo 12 del Decreto 2.148 de 1.983. -----

Se advirtió a los otorgantes de esta escritura de la obligación que tienen de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto, en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de (el, los) otorgante(s) y de la notaría, en tal caso, este (os) debe(n) ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y sufragada por los mismos (artículo 35, decreto ley 960 de 1970).-----

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

ELI LILLY AND COMPANY

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Peter G. Stringer, Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.

Todd Rokita

Secretario de Estado

Secretario de Estado de Indiana

Estado de Indiana

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América- Este documento Público
2. ha sido firmado por Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario de la Corte del Circuito en y para el condado Johnson
4. Lleva el sello del Secretario de la Corte del Circuito en y para el estado de Indiana

CERTIFICADO

5. En Indianapolis, Indiana
6. El 22 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Indiana
8. No. A2003- 11279
9. Gran Sello del Estado de Indiana
10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

* Vigente desde el 1 mayo de 2003, todas las apostillas del Secretario de Estado de Indiana tienen el sello impreso electrónicamente.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, fax (317) 233-3283

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario Catherine Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.

Marlén Neira Castro

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C



MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma

Date/Fecha: 17 July 2003

City, Country/Ciudad, País: Indianapolis, Indiana, United States of America

Poder

El suscrito,

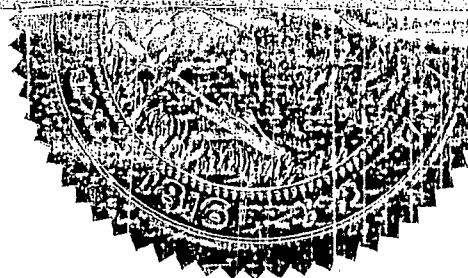
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.



Todd Rokita
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana

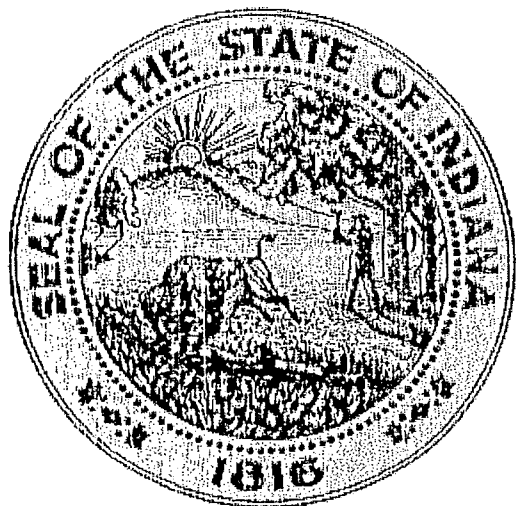
Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-second day of July, 2003*
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. *A2003- 11279*
9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Todd Rokita

Indiana Secretary of State



*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
/ 7 July 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in
7620 Castleton Farms, West Drive,
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director, International
Patents
of ELI LILLY AND COMPANY

3. That ELI LILLY AND COMPANY
having its principal place of business located in
Indianapolis, Indiana, United States of
America

is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Delegation of Authority Concerning Certain
Patent Matters, executed January 20, 2003;
pursuant to the authority granted to the
General Counsel of the Company by the
executive Committee of the Board of
Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):



Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter G. Stringer

mayor de edad y domiciliado

Indianapolis, Indiana 46256 US
suscrió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de

de

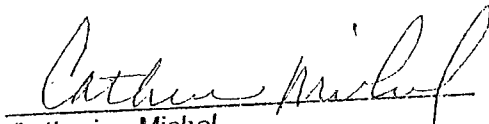
4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

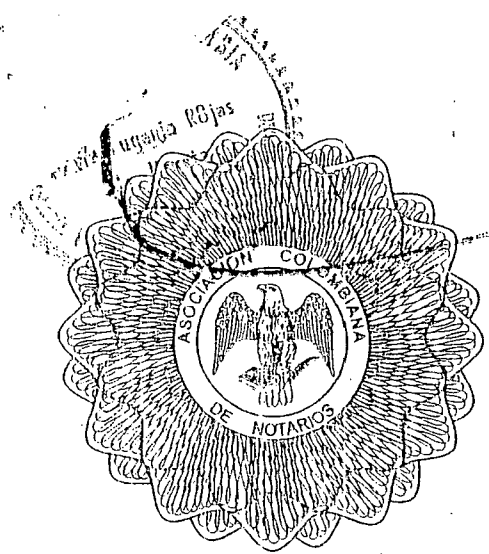
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):


Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County

Notario Público de Indiana
Catherine Michel

WK 9397306



ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y
AUTORIZACION.- Leído el presente
instrumento por el (los) compareciente
(s) y advertido (s) sobre las
formalidades legales, lo aprueban y
firman conmigo y ante mí la(el)
Notaria(o) quién lo autoriza. ---Se

utilizaron las hojas de papel Notarial Nos. WK 9397304, WK 9397305 Y
WK 9397306 .

DERECHOS LEGALES: \$ 39.630.00

RESOLUCION 8850 DE 2007

IVA \$ 10.781.00

James Ian Raisbeck Llínas

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS

C.C.No. 79.376.996 BOGOTÁ

TEL: 601-7700

Carlos Reinaldo Olarte García

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

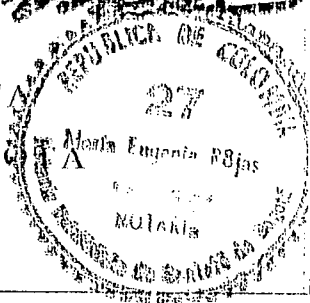
C.C.No. 79.782.747 BOGOTÁ.

TEL: 601-7700

Maria Eugenia Rojas de Urqueta

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTÁ

redb.



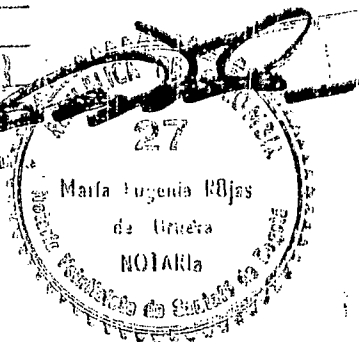
Es fiel y Segunda (2ª)
fotocopia de la Escritura Pública No. 7-227
de fecha 28 de Octubre de 2008
tomada de su original que expido en
Señ (6) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto 1345 de 1970) en destino a

Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a

28 OCT 2008

El Notario veintisiete de Santafé de Bogotá



ESPACIO EN BLANCO

9

Secretaria de Estado
Estado de Indiana
APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. El presente documento público fue firmado por: Debra E. Smith
3. Que actuó en su calidad de Notario Público en el condado de Marion
4. Lleva el sello del Notario Público del estado de Indiana

Se certifico

5. Indianápolis, Indiana
6. El 1 de Junio de 2010
7. Por parte del secretario de Estado Indianápolis.
8. Número **A2010 - 7271**
9. Lleva el Sello del Estado de Indiana.
10. Firmado por Todd Rokita,

Secretario del Estado de Indiana.

CERTIFICADO DE CONSENTIMIENTO

Estado de: Indiana
Condado de Marion

Yo, Debra E. Smith, un Notario Público debidamente comisionado en el Condado de Johnson, Estado de Indiana, Estados Unidos de América, por la presente certifico que los documentos adjuntos identificados como una cesión entre cedente Diaz BUEZO, David Lee MCKINZIE, Charles Howard MITCH, Concepcion- PEDREGAL-GERCERO y Cedente ELI LILLY AND COMPANY mi conocimiento es una copia fiel y verdadera del documento original.

Fecha 21 de mayo de 2010

(firmado: DEBRA E. SMITH)

Notario Público

Mi comisión vence el 18 de enero de 2017

Residente del condado de Johnson

(sello)

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 JUL 1 A B 20
DEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
019103
Maurice Urrego
CUNA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Maurice Urrego V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL / ESPAÑOL - INGLES
RES. MINJUSTICIA 17 JUL 1999

10

CESIÓN

CONSIDERANDO QUE,

Nuria Diaz Buezo

Lilly, S.A
Avda. Industria, 30
28108 Alcobendas
Madrid, Spain
Ciudadanía: Española

David lee McKinzie

3693 South 500 East
Whitestown, Indiana 46075
Ciudadanía: Americana

Charles Howard Mitch

3210 Grove Parkway
Columbus, Indiana 47203
Ciudadanía: Americana

Concepcion Pedregal-Tercero

Lilly, S.A
Avda. Industria, 30
28108 Alcobendas
Madrid, Spain
Ciudadanía: Española

son inventores o co-inventores (con las personas listadas anteriormente) de una invención que es el objeto de una solicitud de patente ("Solicitud") la cual se titula **ANTAGONISTA DEL RECEPTOR OPIOIDE KAPPA SELECTIVO**, que contiene 37 páginas y 0 hojas de dibujos, y la cual:

- ☐ está siendo presentada:
☒ se presentó:
- ☐ en la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos
 - ☐ en la Oficina de Patentes del Reino Unido
 - ☐ en la Oficina de Patentes Europea
 - ☒ en la Oficina de Patentes de España como una Solicitud Europea
 - ☐ como una solicitud internacional bajo el Tratado de Cooperación de Patentes ("PCT"), con la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos que actúa como Oficina Receptora

el 22 de Enero de 2008 y número de serie acordado 08380012,8:

y

CONSIDERANDO QUE ELI LILLY AND COMPANY, una corporación de Indiana que tiene su principal lugar de negocios en Lilly Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285, desea adquirir el interés completo en todas las invenciones descritas en tal Solicitud;

Maurice J. Negro V.
MAURICE J. NEGRO V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLÉS - ESPAÑOL / ESPAÑOL - INGLÉS
RES. MINJUST. 14/11/1988

Unidos con
fiero a E

Para mí y para mis herederos, sucesores y representantes legales, Convengo que no ha sido ni se hará o interpondrá cesión, venta, acuerdo o gravamen en el cual estaría en conflicto con esta Cesión.



el consejo de Lilly y conceder y confirmar en Lilly o sus candidatos el total y completo título legal y equitativo a tales Cartas Patente y propiedad intelectual relacionada.



Enero 17 de 2008
Fecha

(rúbrica)
Nuria Diaz Buezo

Enero 17 de 2008
Fecha

(rúbrica)
Concepcion Pedregal-Tercero

MAURICE GREENE V.
TRANSLATOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPANOL E. V. 1000
RES. 44-111-1000-1

CESIÓN

CONSIDERANDO QUE,

Nuria Diaz Buezo
Lilly, S.A
Avda. Industria, 30
28108 Alcobendas
Madrid, Spain
Ciudadanía: Española

David lee McKinzie
3693 South 500 East
Whitestown, Indiana 46075
Ciudadanía: Americana

Charles Howard Mitch
3210 Grove Parkway
Columbus, Indiana 47203
Ciudadanía: Americana

Concepcion Pedregal-Tercero
Lilly, S.A
Avda. Industria, 30
28108 Alcobendas
Madrid, Spain
Ciudadanía: Española

son inventores o co-inventores (con las personas listadas anteriormente) de una invención que es el objeto de una solicitud de patente ("Solicitud") la cual se titula **ANTAGONISTA DEL RECEPTOR OPIOIDE KAPPA SELECTIVO**, que contiene 37 páginas y 0 hojas de dibujos, y la cual:

- ☐ está siendo presentada:
- ☒ se presentó:
- ☐ en la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos
 - ☐ en la Oficina de Patentes del Reino Unido
 - ☐ en la Oficina de Patentes Europea
 - ☒ en la Oficina de Patentes de España como una Solicitud Europea
 - ☐ como una solicitud internacional bajo el Tratado de Cooperación de Patentes ("PCT"), con la Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos que actúa como Oficina Receptora

el 22 de Enero de 2008 y número de serie acordado 08380012,8;
y

CONSIDERANDO QUE ELI LILLY AND COMPANY, una corporación de Indiana que tiene su principal lugar de negocios en Lilly Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285, desea adquirir el interés completo en todas las invenciones descritas en tal Solicitud;

AHORA, POR LO TANTO, en consideración de mi empleo, cualesquiera acuerdos relacionados con esto, u otra consideración buena y valiosa, la recepción de la cual es por esto conocida. Por esto transfiero a Eli Lilly and Company, sus sucesores y cesionarios (colectivamente "Lilly") mi entero derecho, título e interés en, a y bajo la Solicitud, incluyendo todos los derechos de prioridad para otros países que resulten del mismo, todas las invenciones descritas en ésta, y cualesquiera o todas solicitudes de patente presentes o futuras a tales invenciones que pueden ser presentadas en cualquier país, incluso de, pero sin limitarse a, continuaciones, continuaciones en parte, divisiones, sustituciones, reexaminaciones, reexpediciones, solicitudes internacionales presentadas bajo el PCT, solicitudes de patente provisional de Estados Unidos, solicitudes de patente provisional de Estados Unidos subsecuente que reivindican alguna o todas de esta invención, certificados de adición, modelos de utilidad, patentes pequeñas, así como también toda propiedad intelectual diferente relacionada con la Solicitud, incluso de, pero sin limitarse a, certificados de protección suplementaria; y cualesquiera extensiones de término de patente relacionada las cuales se pueden solicitar para Carta Patente con respecto a la Solicitud; todo lo anterior será mantenido y aprovechado por Lilly para su propio uso y aprovechamiento para los fines completos del término o términos para los cuales tal Carta Patente y derechos de propiedad intelectual relacionados pueden ser otorgados, tan completa y enteramente como los mismos podrían haber sido mantenidos y aprovechados por mí, esta Cesión y venta a Lilly no habrían sido hechas.

Para mí y para mis herederos, sucesores y representantes legales, Convengo que no ha sido ni se hará o interpondrá cesión, venta, acuerdo o gravamen en el cual estaría en conflicto con esta Cesión.

Para mí y para mis herederos, sucesores y representantes legales, Convengo y acuerdo con Lilly que a petición mía y que, sin consideración adicional que aquella pague ahora, pero a la expensa de Lilly: (i) ejecutarán solicitudes original, provisional, sustituida, continuación, divisional, continuación en parte, reexaminada, o reexpedida, especificaciones enmendadas, o declaraciones o juramentos legítimos para tal solicitud; (ii) comunicarán a Lilly cualesquiera hechos conocidos para mí o relacionándolos a tales invenciones o la historia de los mismos; (iii) ejecutarán declaraciones preliminares y testificarán en cualesquiera procedimientos de interferencia, procedimientos de descubrimiento de litigación y deposiciones, oposiciones, procedimientos de cancelación, disputas de prioridad, procedimientos de uso público, procedimientos de agencia administrativa, litigación y otras acciones legales y similares; (iv) ejecutarán y proporcionarán cualesquiera documentos de solicitud, declaraciones juradas, declaraciones, cesiones, u otros instrumentos; y (v) todos actos diferentes en los cuales, en la opinión del consejo para Lilly, puede ser necesario o deseable asegurar la concesión de Carta Patente y propiedad intelectual relacionada a Lilly o sus candidatos, en los Estados Unidos y en todos los países diferentes donde Lilly puede desear tener tales invenciones, o cualquiera de ellas, patentadas, con especificaciones y reivindicaciones en tal forma que sea aprobada por

el consejo de Lilly y conceder y confirmar en Lilly o sus candidatos el total y completo título legal y equitativo a tales Cartas Patente y propiedad intelectual relacionada.

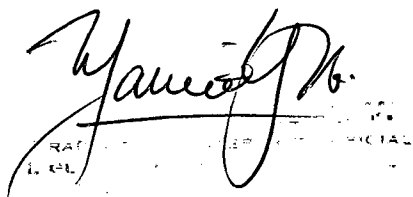
He ejecutado esta cesión en la fecha indicada posteriormente.

Enero 25 de 2008
Fecha

(rúbrica)
David Lee McKinzie

Enero 25 de 2008
Fecha

(rúbrica)
Charles Howard Mitch


JAMES P. B.

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



Todd Rokita
Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Debra E. Smith*
3. acting in the capacity of notary public in & for *Marion* County
4. and bears the seal/stamp of notary public in & for the State of Indiana

CERTIFIED

5. at Indianapolis, Indiana
6. this the *First* day of *June, 2010*
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2010 - 7271
9. Seal/Stamp:
10. Signature:



Todd Rokita

Todd Rokita
Indiana Secretary of State

Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

15

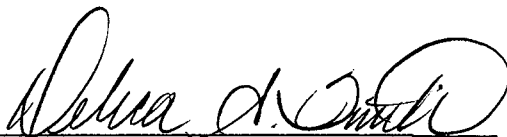
CERTIFICATE OF CONFORMITY

STATE OF INDIANA
COUNTY OF MARION

I, Debra E. Smith, a Notary Public duly commissioned in the county of Marion, State of Indiana, United States of America, do hereby certify that the attached document identified as an assignment between assignor Nuria Diaz BUEZO, David Lee MCKINZIE, Charles Howard MITCH, Concepcion-PEDREGAL-TERCERO and assignee ELI LILLY AND COMPANY to the best of my knowledge is a true and exact copy of the original document.

Signed this 21 day of May, 2010





NOTARY PUBLIC
Debra E. Smith
My Commission Expires
January 18, 2017
Resident of Marion County

(SEAL)

6

ASSIGNMENT

WHEREAS,

Nuria Diaz Buezo
Lilly, S.A.
Avda. Industria, 30
28108 Alcobendas
Madrid, Spain
Citizenship: Spain

David Lee McKinzie
3693 South 500 East
Whitestown, Indiana 46075
Citizenship: USA

Charles Howard Mitch
3210 Grove Parkway
Columbus, Indiana 47203
Citizenship: USA

Concepcion Pedregal-Tercero
Lilly, S.A.
Avda. Industria, 30
28108 Alcobendas
Madrid, Spain
Citizenship: Spain

are inventors or co-inventors (with the persons listed above) of an invention that is the subject of a patent application ("Application") which is entitled KAPPA SELECTIVE OPIOID RECEPTOR ANTAGONIST, containing 37 pages and 0 sheets of drawings, and which:

☐ is being filed:

X was filed:

☐ in the United States Patent and Trademark Office

☐ in the United Kingdom Patent Office

☐ in the European Patent Office

X in the Spanish Patent Office as a European Application

☐ as an international application under the Patent Cooperation Treaty ("PCT"), with United States Patent and Trademark Office acting as Receiving Office

on 22 January 2008 and accorded serial number 08380012.8;

and

WHEREAS ELI LILLY AND COMPANY, an Indiana corporation having its principal place of business at Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, wishes to acquire the entire interest in all inventions disclosed in such Application;

NOW, THEREFORE, in consideration of my employment, any agreements related thereto, or other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, I hereby assign to Eli Lilly and Company, its successors and assigns (collectively "Lilly") my entire right, title and interest in, to and under the Application, including all priority rights for other countries arising therefrom, all inventions therein disclosed, and any and all present or future patent applications to such inventions that may be filed in any country, inclusive of, but not limited to, continuations, continuations-in-part, divisions, substitutions, reexaminations, reissues, international applications filed under the PCT, United States provisional patent applications, subsequent United States provisional patent applications claiming some or all of this invention, certificates of addition, utility models, petty patents, as well as all other intellectual property related to the Application, inclusive of, but not limited to, supplementary protection certificates; and any related patent term extensions which may be granted for Letters Patent with respect to the Application; all of the above to be held and enjoyed by Lilly for its own use and enjoyment to the full end of the term or terms for which such Letters Patent and related intellectual property rights may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by me had this Assignment and sale to Lilly not been made.

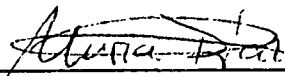
For myself and for my heirs, successors and legal representatives, I covenant that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this Assignment.

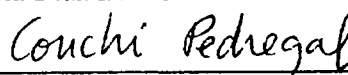
For myself and for my heirs, successors and legal representatives, I further covenant and agree with Lilly that upon request I and they will, without further consideration than that now paid, but at the expense of Lilly: (i) execute original, provisional, substitute, continuation, divisional, continuation-in-part, reexamined, or reissued applications, amended specifications, or rightful declarations or oaths for such application; (ii) communicate to Lilly any facts known to me or them relating to such inventions or the history thereof; (iii) execute preliminary statements and testify in any interference proceedings, litigation discovery proceedings and depositions, oppositions, cancellation proceedings, priority contests, public use proceedings, administrative agency proceedings, litigation and other court actions and the like; (iv) execute and deliver any application papers, affidavits, declarations, assignments, or other instruments; and (v) do all other acts which, in the opinion of counsel for Lilly, may be necessary or desirable to secure the grant of Letters Patent and related intellectual property to Lilly or its nominees, in the United States and in all other countries where Lilly may desire to have such inventions, or any of them, patented, with specifications and claims in such form as shall be approved by counsel for Lilly and to vest and confirm in Lilly or its nominees the full and complete legal and equitable title to all such Letters Patent and related intellectual property.

I have executed this assignment on the date indicated below.

17 / Jan / 2008
Date

17 / Jan / 2008
Date


Nuria Diaz Buezo


Concepcion Pedregal-Tercero

16

ASSIGNMENT

WHEREAS,

Nuria Diaz Buezo
Lilly, S.A.
Avda. Industria, 30
28108 Alcobendas
Madrid, Spain
Citizenship: Spain

David Lee McKinzie
3693 South 500 East
Whitestown, Indiana 46075
Citizenship: USA

Charles Howard Mitch
3210 Grove Parkway
Columbus, Indiana 47203
Citizenship: USA

Concepcion Pedregal-Tercero
Lilly, S.A.
Avda. Industria, 30
28108 Alcobendas
Madrid, Spain
Citizenship: Spain

are inventors or co-inventors (with the persons listed above) of an invention that is the subject of a patent application ("Application") which is entitled **KAPPA SELECTIVE OPIOID RECEPTOR ANTAGONIST**, containing 37 pages and 0 sheets of drawings, and which:

☐ is being filed:
☒ was filed:

- ☐ in the United States Patent and Trademark Office
- ☐ in the United Kingdom Patent Office
- ☐ in the European Patent Office
- ☒ in the Spanish Patent Office as a European Application
- ☐ as an international application under the Patent Cooperation Treaty ("PCT"), with United States Patent and Trademark Office acting as Receiving Office

on 22 January 2008 and accorded serial number 08380012.8;

and

WHEREAS ELI LILLY AND COMPANY, an Indiana corporation having its principal place of business at Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, wishes to acquire the entire interest in all inventions disclosed in such Application;

NOW, THEREFORE, in consideration of my employment, any agreements related thereto, or other good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, I hereby assign to Eli Lilly and Company, its successors and assigns (collectively "Lilly") my entire right, title and interest in, to and under the Application, including all priority rights for other countries arising therefrom, all inventions therein disclosed, and any and all present or future patent applications to such inventions that may be filed in any country, inclusive of, but not limited to, continuations, continuations-in-part, divisions, substitutions, reexaminations, reissues, international applications filed under the PCT, United States provisional patent applications, subsequent United States provisional patent applications claiming some or all of this invention, certificates of addition, utility models, petty patents, as well as all other intellectual property related to the Application, inclusive of, but not limited to, supplementary protection certificates; and any related patent term extensions which may be granted for Letters Patent with respect to the Application; all of the above to be held and enjoyed by Lilly for its own use and enjoyment to the full end of the term or terms for which such Letters Patent and related intellectual property rights may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by me had this Assignment and sale to Lilly not been made.

For myself and for my heirs, successors and legal representatives, I covenant that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this Assignment.

For myself and for my heirs, successors and legal representatives, I further covenant and agree with Lilly that upon request I and they will, without further consideration than that now paid, but at the expense of Lilly: (i) execute original, provisional, substitute, continuation, divisional, continuation-in-part, reexamined, or reissued applications, amended specifications, or rightful declarations or oaths for such application; (ii) communicate to Lilly any facts known to me or them relating to such inventions or the history thereof; (iii) execute preliminary statements and testify in any interference proceedings, litigation discovery proceedings and depositions, oppositions, cancellation proceedings, priority contests, public use proceedings, administrative agency proceedings, litigation and other court actions and the like; (iv) execute and deliver any application papers, affidavits, declarations, assignments, or other instruments; and (v) do all other acts which, in the opinion of counsel for Lilly, may be necessary or desirable to secure the grant of Letters Patent and related intellectual property to Lilly or its nominees, in the United States and in all other countries where Lilly may desire to have such inventions, or any of them, patented, with specifications and claims in such form as shall be approved by counsel for Lilly and to vest and confirm in Lilly or its nominees the full and complete legal and equitable title to all such Letters Patent and related intellectual property.

I have executed this assignment on the date indicated below.

1/25/2008
Date

1/25/2008
Date

David Lee McKinzie
David Lee McKinzie

Charles Howard Mitch
Charles Howard Mitch

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 July 2009 (30.07.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/094260 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 207/08 (2006.01) A61P 25/32 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

(74) Agent: DEMETER, John C.; ELI LILLY AND COMPANY, Patent Division, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2009/030811

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

(22) International Filing Date: 13 January 2009 (13.01.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
08380012.8 22 January 2008 (22.01.2008) EP
61/039,121 25 March 2008 (25.03.2008) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DIAZ BUEZO, Nuria [ES/ES]; Lilly S.A., Avenida de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid (ES). MCKINZIE, David, Lee [US/US]; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US). MITCH, Charles, Howard [US/US]; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US). PE-DREGAL-TERCERO, Concepcion [ES/ES]; Lilly S.A., Avenida de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid (ES).

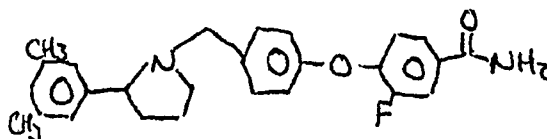
Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report

(54) Title: KAPPA SELECTIVE OPIOID RECEPTOR ANTAGONIST



(I)

(57) Abstract: A selective kappa opioid receptor antagonist having the Formula (I) useful for treating ethanol use disorder withdrawal and anxiety, and/or depression, or schizophrenia as independent comorbid conditions.

WO 2009/094260 A1

21

KAPPA SELECTIVE OPIOID RECEPTOR ANTAGONIST

Ethanol use disorder is a significant and prevalent worldwide health problem and is a causal factor in serious medical conditions and behaviors, such as liver cirrhosis, liver cancer, coronary heart disease, ischemic stroke, fetal alcohol syndrome, automobile
5 accidents and fatalities, and domestic violence.

Ethanol dependence is a chronic relapsing disorder, and relapse represents a major challenge to treatment efforts. To date, there is no therapeutic intervention that has proven to be satisfactory in preventing relapse and sustaining abstinence. There is a need
10 for new and more effective pharmacotherapeutics that will enable patients to better control their ethanol consumption as well as battle risks for relapse.

The current pharmacological standards for treatment of ethanol dependence in humans in the United States are naltrexone (an opioid antagonist), acamprosate (a functional glutamate antagonist) and disulfiram (an aldehyde dehydrogenase inhibitor).
15 In combination with behavioral management, these agents are approved for maintaining abstinence. Although modest efficacy is observed with these treatments, they all suffer from compliance issues, at least in part, contributing to clinical unmet need. For instance, many patients diagnosed with ethanol dependence have concurrent symptoms of anxiety and/or depression, or schizophrenia. The current treatments described above do not
20 provide benefit for these comorbid symptoms that may play a role in subsequent ethanol use disorder relapse. The present invention provides for such an agent that will enable the patient to abstain or reduce heavy ethanol drinking and alleviate concomitant symptoms of anxiety and/or depression or schizophrenia.

Naltrexone is a mu receptor preferring opioid receptor antagonist having
25 antagonist activity at each of the three opioid receptors, mu, kappa and delta. Clinically, naltrexone has demonstrated efficacy in maintaining ethanol abstinence and reducing ethanol craving. However, naltrexone may cause hepatotoxicity at doses exceeding 50 mg per day and appropriate monitoring is required. This hepatotoxicity is particularly concerning in a patient population with enhanced susceptibility to liver injury because of
30 their ethanol use.

Depending on the experimental conditions, selective activation of kappa opioid receptors have been shown to either increase or decrease consumption of ethanol; the

discrepancies in the literature may be related to additional pharmacological effects (e.g., dysphoria and cognitive disruption) of kappa agonists. On the other hand, selective pharmacological kappa receptor antagonism or genetic deletion of kappa receptors have been shown to decrease ethanol self-administration in animal models of alcoholism. This suggests a pharmaceutical agent that is a selective antagonist for the kappa versus mu and delta opioid receptors could fill a significant need in ethanol use disorder therapy.

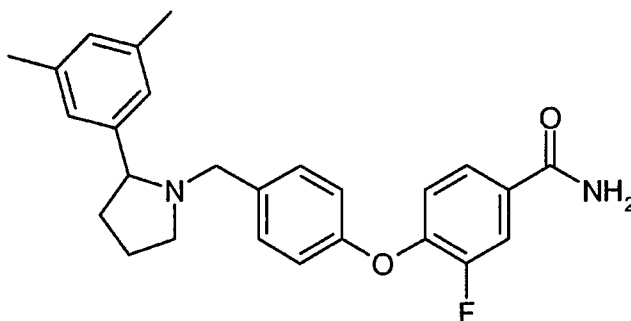
There is a need for a pharmaceutical agent in ethanol use disorder therapy that evidences kappa opioid receptor antagonist selectivity. There is also a need for a pharmaceutical agent that will improve outcomes in one or more of: number of days abstinent on a per month basis; number of heavy drinking days on a per month basis; and number of drinks per drinking day over a one month basis. There is a further need in ethanol use disorder therapy for an agent that will demonstrate efficacy for one or both of anxiety and depression or schizophrenia that are frequently independent comorbid conditions in patients with ethanol use disorder.

Opioid receptor antagonists, such as those compounds in WO 2004/026305, have been disclosed.

The compound disclosed herein is a kappa opioid receptor antagonist. This compound's properties make it suitable as a therapeutic agent for facilitating ethanol use disorder withdrawal such as reducing the quantity of ethanol used at each drinking session over a defined time period; reducing the frequency of ethanol use days over a defined time period; maintaining diminished quantity and/or frequency of use over a defined time period; or abstinence from ethanol consumption over a defined time period. The compounds' properties as shown in small animal models make it suitable to treat anxiety and/or depression or schizophrenia disorders in patients having said disorder, or as an independent comorbid disorder in patients also having ethanol use disorder.

23

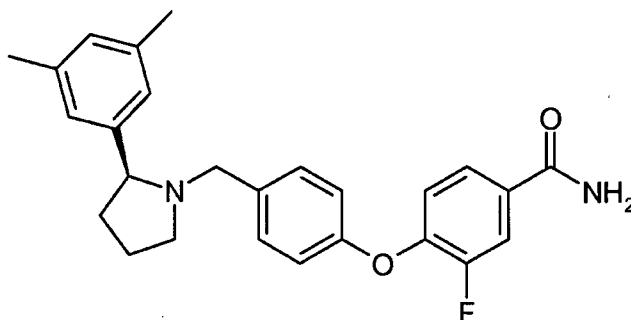
One aspect of the present invention provides:



3-Fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5

A second aspect of the present invention provides:



(S)-3-Fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10

A third aspect of the present invention provides a pharmaceutical formulation comprising 3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent and/or excipient.

15

A fourth aspect of the present invention provides a pharmaceutical formulation comprising (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent and/or excipient.

20

A fifth aspect of the present invention provides a method of selectively antagonizing kappa opioid receptors in a patient in need thereof, which comprises

24

administering a therapeutically effective amount of (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to said patient.

5 A sixth aspect of the present invention provides a method of treating ethanol use disorder in a patient in need thereof, which comprises administering a therapeutically effective amount of (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to said patient.

A seventh aspect of the present invention provides a method of treating an anxiety disorder selected from panic disorder, obsessive-compulsive disorder, social phobia, 10 generalized anxiety disorder, specific phobia, and posttraumatic stress disorder in a patient in need thereof, which comprises administering a therapeutically effective amount of (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to said patient.

A eighth aspect of the present invention provides a method of treating an anxiety 15 disorder selected from panic disorder, obsessive-compulsive disorder, social phobia, generalized anxiety disorder, specific phobia, and posttraumatic stress disorder and ethanol use disorder in a patient in need thereof which comprises administering a therapeutically effective amount of (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to said 20 patient.

An ninth aspect of the present invention provides a method of treating a depressive illness selected from major depression, dysthymia and bipolar disorder in a patient in need thereof, which comprises administering a therapeutically effective amount of (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, 25 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to said patient.

A tenth aspect of the present invention provides a method of treating a depressive illness selected from major depression, dysthymia and bipolar disorder, and ethanol use disorder in a patient in need thereof, which comprises administering a therapeutically effective amount of (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to said patient. 30

An eleventh aspect of the present invention provides a method of treating an anxiety disorder selected from panic disorder, obsessive-compulsive disorder, social

phobia, generalized anxiety disorder, specific phobia, and posttraumatic stress disorder and a depressive illness selected from major depression, dysthymia and bipolar disorder, in a patient in need thereof, which comprises administering a therapeutically effective amount of (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethyl-phenyl)pyrrolidin-1-yl-

5 methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to said patient.

A twelfth aspect of the present invention provides a method of treating an anxiety disorder selected from panic disorder, obsessive-compulsive disorder, social phobia, generalized anxiety disorder, specific phobia, and posttraumatic stress disorder and a depressive illness selected from major depression, dysthymia and bipolar disorder and
10 ethanol use disorder in a patient in need thereof, which comprises administering a therapeutically effective amount of (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethyl-phenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to said patient.

A thirteenth aspect of the present invention provides a method of treating
15 schizophrenia in a patient in need thereof, which comprises administering a therapeutically effective amount of (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to said patient.

A fourteenth aspect of the present invention provides a method of treating
20 schizophrenia, and ethanol use disorder in a patient in need thereof, which comprises administering a therapeutically effective amount of (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to said patient.

A fifteenth aspect of the present invention provides a compound 3-fluoro-4-[4-[2-
25 (3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide or (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in therapy.

A sixteenth aspect of the present invention provides a compound 3-fluoro-4-[4-[2-
30 (3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide or (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the use in treatment of ethanol use disorder.

76

A seventeenth aspect of the present invention provides a compound 3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide or (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the use in treatment of:

- 5 a) an anxiety disorder selected from panic disorder, obsessive-compulsive disorder, social phobia, generalized anxiety disorder, specific phobia, and posttraumatic stress disorder; or
- b) a depressive illness selected from major depression, dysthymia and bipolar disorder; or
- 10 c) an anxiety disorder selected from a) and a depressive illness selected from b); or
- d) ethanol use disorder and an anxiety disorder selected from a); or
- e) ethanol use disorder and a depressive illness selected from b); or
- f) ethanol use disorder and an anxiety disorder selected from a) and a depressive illness selected from b); or
- 15 g) schizophrenia; or
- h) ethanol use disorder and schizophrenia.

An eighteenth aspect of the present invention provides the use of a compound 3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide or (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a
20 pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of ethanol use disorder.

A nineteenth aspect of the present invention provides the use of a compound 3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide or (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a
25 pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment of:

- a) an anxiety disorder selected from panic disorder, obsessive-compulsive disorder, social phobia, generalized anxiety disorder, specific phobia, and posttraumatic stress disorder; or
- 30 b) a depressive illness selected from major depression, dysthymia and bipolar disorder; or
- c) an anxiety disorder selected from a) and a depressive illness selected from b); or

- d) ethanol use disorder and an anxiety disorder selected from a); or
- e) ethanol use disorder and a depressive illness selected from b); or
- f) ethanol use disorder and an anxiety disorder selected from a) and a depressive illness selected from b); or
- 5 g) schizophrenia; or
- h) ethanol use disorder and schizophrenia.

A twentieth aspect of the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a therapeutically effective amount of a tertiary amine tricyclic norepinephrine reuptake inhibitor selected from amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine and (+)-trimipramine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent and/or excipient. A preferred embodiment of this composition comprises (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and imipramine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A twenty-first aspect of the present invention provides the use of a compound (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a tertiary amine tricyclic norepinephrine reuptake inhibitor selected from amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine and (+)-trimipramine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of:

- a) ethanol use disorder; or
- b) a depressive illness selected from major depression, dysthymia and bipolar disorder; or
- 25 c) ethanol use disorder and a depressive illness selected from b). A preferred embodiment of this aspect of the present invention comprises (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and imipramine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30 Selective kappa opioid receptor antagonism has been shown to decrease dependence-induced ethanol self administration in ethanol dependent Wistar rats while nondependent animals were not affected, Walker and Koob, Neuropsychopharmacology,

98

advance online publication, 2 May 2007, pgs. 1-10. Similarly, mice lacking the gene that produces the kappa opioid receptor or the endogenous ligand precursor preprodynorphin, drink significantly less alcohol than do wild-type mice (Kovacs et al., Alcohol: Clin & Exp. Res. 2005, 29: 730-739; Blednov et al., Alcohol 2006, 40: 73-86).

5 It has been established that there is a relationship between ethanol use disorder and anxiety and/or depression disorders, as independent comorbid conditions, in the same patients. Arch. Gen. Psychiatry, 61, 807-816 (2004). This association points to the desirability of treating both the ethanol use disorder and the independent comorbid anxiety and/or depression disorders in patients with a single active pharmaceutical agent.

10 It has also been established that there is a relationship between ethanol use disorder and schizophrenia, as independent comorbid conditions in the same patients. Gregg et al., Clinical Psychology Review, 27, 494-510 (2007). This association points to the desirability of treating both the ethanol use disorder and the independent comorbid schizophrenia in patients with a single active pharmaceutical agent.

15 Ethanol use disorder is a cluster of cognitive, behavioral and physiological symptoms demonstrating there is a continuing use of the substance despite significant use-related problems. There is a pattern of repeated self-administration that results in tolerance, withdrawal and compulsive substance-taking behavior. The problems related to ethanol use disorder are varied. There may be repeated failure to fulfill major role obligations, repeated use in situations in which it is physically hazardous, multiple legal problems, and recurrent social and interpersonal problems. These problems occur repeatedly during the same 12-month period.

Tolerance is the need for increased amounts of ethanol to achieve the desired effect, or a diminished effect with continued use of the same amount of ethanol.

25 Generally, withdrawal is a behavioral change, having physiological and cognitive components, that occurs when blood or tissue concentrations of ethanol decline in an individual who had maintained prolonged heavy use of ethanol. After developing withdrawal symptoms, an individual is likely to consume ethanol to relieve or avoid those symptoms.

30 As used herein, the term "patient" means mammal; "mammal" means the Mammalia class of higher vertebrates; and the term "mammal" includes, but is not limited to, a human.

Ethanol use disorder includes ethanol abuse and ethanol dependence; the term dependence denotes a psychological and/or physiological manifestation of the dependence to ethanol. In particular, the term "ethanol use disorders" includes withdrawal disorders such as ethanol withdrawal with or without perceptual disturbances and ethanol withdrawal delirium. See DSM-IV-TR., Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Revised, 4th Ed., Text Revision (2000). Also, the International Classification of Diseases, Tenth Revision, (ICD-10) and updates provides classification for many of the disorders described herein. The skilled artisan will recognize that there are alternative nomenclatures and classification systems for the disorders described herein and those described in the DMS-IV-TR and ICD-10, and that terminology and classification systems evolve with medical scientific progress.

As used herein, the term "therapeutically effective amount" is synonymous with "therapeutically effective dose" and means an amount of the compound or a pharmaceutically acceptable salt that is sufficient in one or more administrations for treating ethanol use disorders, an anxiety disorder as described above, a depressive illness as described above, a combination of ethanol use disorder and one or both of an anxiety disorder and a depressive illness, schizophrenia, or a combination of ethanol use disorder and schizophrenia.

The term "treatment" and "treating" as used herein means the management and care of a patient for the purpose of diminishing or discontinuing self-administration and use of ethanol. The term is intended to include the full spectrum of intervention for the ethanol use disorder from which the patient is suffering, such as administration of the active compound to alleviate the symptoms or complications, to delay progression of the ethanol use disorder and to reduce the quantity of ethanol consumed per drinking day on a one month basis or heavy use days on a per month basis, or both. The management and care of a patient for the purpose of combating ethanol use disorder includes the administration of the active compound to inhibit the physiological or psychological onset of symptoms for resumption of use, continued use or enhanced use. The patient to be treated is preferably a mammal, in particular a human being. The term "treatment" and "treating" as used herein also means the management and care of a patient for an anxiety disorder selected from panic disorder, obsessive-compulsive disorder, social phobia, generalized anxiety disorder, specific phobia and post-traumatic stress disorder; a

30

depressive illness selected from major depression, dysthymia and bipolar disorder; or both; schizophrenia, and may further include ethanol use disorder in said patient.

The term is intended to include the full spectrum of intervention for the disorders from which the patient is suffering, such as administration of the active compound to
5 alleviate the symptoms or complications, and to delay progression of the disorder. The patient to be treated is preferably a mammal, in particular a human being.

The spectrum of ethanol use ranges from none (abstinence) to low-risk use; then unhealthy use (excessive) which encompasses risky use and problem use; to ethanol use disorders which include ethanol abuse and ethanol dependence. Ethanol consumption is
10 excessive when it causes or elevates the risk for ethanol related problems or complicates the management of other health problems. It should be appreciated that increasingly heavier drinking (heavy drinking days per month, amount consumed per drinking day over a month, or both) correlates with increasing adverse consequences to the patient and higher thresholds along the spectrum of ethanol use until the pattern reaches definitive
15 stages of ethanol disease states (ethanol abuse and ethanol dependence). In the United States, men who drink five or more standard drinks in a day (or fifteen or more per week) and women who drink four or more in a day (or eight or more per week) are at risk for ethanol-related problems (i.e. risky use). In Europe, men who drink 4 units (32 g) per day and women who drink 3 units (24 g) per day are at risk for ethanol related problems
20 (risky use). Individual responses to ethanol vary, however, and ethanol consumption at a risky use level may be a problem requiring treatment depending on many factors, such as age, co-existing conditions, and medication use.

A standard drink in the United States is any drink that contains about fourteen grams of pure ethanol (about 0.6 fluid ounces or 1.2 tablespoons). Standard drink
25 equivalents are: 12 oz. of beer or cooler; 8-9 oz. of malt liquor; 5 oz. of table wine; 3-4 oz. of fortified wine (such as sherry or port); 2-3 oz. of cordial, liqueur or aperitif; 1.5 oz of brandy (a single jigger); and 1.5 oz. of spirits (a single jigger of 80-proof gin, vodka, whiskey, etc.). These are approximate, as different brands and types of beverages vary in their actual ethanol content. In Europe, one unit is a standard drink and comprises one-
30 half pint of ordinary strength beer; a single measure of spirits; and a standard glass of wine. As with the United States measures, these are approximate as different brands and types of beverages vary in their actual ethanol content.

31

Pharmaceutically acceptable salts of the compound of the present invention and common methodology for preparing them are well known in the art. See, e.g., P. Stahl, et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, January 1977.

The term "formulation", as in pharmaceutical formulation, or "pharmaceutical composition" is intended to encompass a product comprising (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or in admixture with its enantiomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and the inert ingredient(s) that make up the carrier. Accordingly, the pharmaceutical formulations encompass any composition made by admixing (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, alone or in admixture with its enantiomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutical carrier, diluent and/or excipient.

Compositions of the present invention comprising a therapeutically effective amount of (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a therapeutically effective amount of a tertiary amine tricyclic norepinephrine reuptake inhibitor selected from amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine and (+)-trimipramine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof can conveniently be administered in a pharmaceutical composition containing the active components in combination with a suitable (pharmaceutically acceptable) carrier, diluent and/or excipient. Such pharmaceutical compositions can be prepared by methods and contain a carrier, diluent and/or excipients which are well known in the art. A generally recognized compendium of such methods and ingredients is Remington: The Science and Practice of Pharmacy Mack Publishing Co., 19th Ed., 1995). The compositions can be administered parenterally (for example, by intravenous) or orally. The amount of active compound in such therapeutically useful compositions is such that an effective dosage level will be afforded for each active ingredient.

It will be understood the compound of the present invention exists as a stereoisomer. As used herein, references to the compound of the present invention are

32

meant to also include racemic mixtures thereof. Herein, the Cahn-Ingold-Prelog designations of (R)- and (S)- are used to refer to specific isomers. Specific stereoisomers can be prepared by stereospecific synthesis using enantiomerically pure or enriched starting materials. The specific stereoisomers of either starting materials or compounds
5 can be resolved by techniques well known in the art, such as those found in Stereochemistry of Organic Compounds, E. I. Eliel and S. H. Wilen (Wiley 1994) and Enantiomers, Racemates, and Resolutions, J. Jacques, A. Collet, and S. H. Wilen (Wiley 1991), including chromatography on chiral stationary phases, enzymatic resolutions, or fractional crystallization or chromatography of diastereomers formed for that purpose,
10 such as diastereomeric salts. Where a chiral compound is resolved into its isomers, but absolute configurations or optical rotations are not determined, the isomers are arbitrarily designated as isomer 1, isomer 2, etc. While all mixtures containing the compound of the present invention are contemplated within the present invention, the preferred embodiment is a single enantiomer.

15 The compounds employed as initial starting materials in the synthesis of the compound of the present invention are well known and, to the extent not commercially available, are readily synthesized using specific references provided, by standard procedures commonly employed by those of ordinary skill in the art or are found in general reference texts.

20 Examples of known procedures and methods include those described in general reference texts such as Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc, 1989; Compendium of Organic Synthetic Methods, Volumes 1-10, 1974-2002, Wiley Interscience; Advanced Organic Chemistry, Reactions Mechanisms, and Structure, 5th Edition, Michael B. Smith and Jerry March, Wiley Interscience, 2001; Advanced Organic
25 Chemistry, 4th Edition, Part B, Reactions and Synthesis, Francis A. Carey and Richard J. Sundberg, Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2000, etc., and references cited therein.

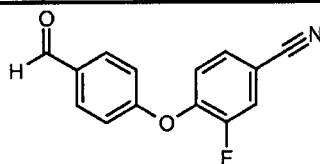
The tertiary amine tricyclic norepinephrine reuptake inhibitors amitriptyline, clomipramine, doxepin and imipramine are commercially available as hydrochloride salts. The compound (+)-trimipramine is commercially available as a maleate salt. The
30 preparation of alternative pharmaceutically acceptable salts from the commercially available salt form is by standard procedures commonly employed by those of ordinary skill in the art.

33

As used herein, "equiv" refers to equivalents; "mg" refers to milligrams; "g" refers to grams; "kg" refers to kilogram; "mmol" refers to millimoles; "mL" refers to milliliters; "μm" refers to micrometer; "cm" refers to centimeter; "L" refers to liters; "°C" refers to degrees Celsius; "M" refers to molar; "Å" refers to Angstroms, "h" refers to hour or hours; "v/v" refers to the term "by volume" to describe the concentration of a substance in a mixture or solution; "DMA" refers to dimethylacetamide; "DCE" refers to dichloroethane; "AcOH" refers to acetic acid; "DCM" refers to dichloromethane; "EtOH" refers to ethanol; "MS" refers to mass spectrum; "APCI" refers to atmospheric pressure chemical ionization; "API" refers to atmospheric pressure ionization; "EIC" refers to extracted ion chromatography; "t_R" refers to retention time; the term "enantiomeric excess" or "ee" refers to the percent by which one enantiomer, E1, is in excess in a mixture of the two enantiomers, E1 plus E2, such that $\{(E1-E2)/(E1+E2)\} \times 100 = \%ee$; "DTT" refers to dithiothreitol or Cleland's reagent; "HEPES" refers to N-(2-Hydroxyethyl)piperazine-N'-(2-ethanesulfonic acid); "EDTA" refers to ethylene diamine tetraacetic acid; "GTP" refers to guanosine 5'-triphosphate; "GDP" refers to guanosine 5'-diphosphate; "MTEP" refers to 3-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)ethynyl]pyridine; "sc" refers to subcutaneous; "ip" refers to intraperitoneal; "po" refers to per os (oral); "i.v." refers to intravenously.

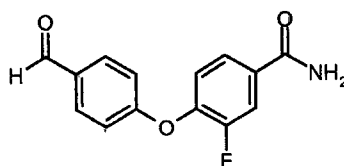
20

Preparation of Intermediate 1
3-Fluoro-4-(4-formyl-phenoxy)-benzonitrile

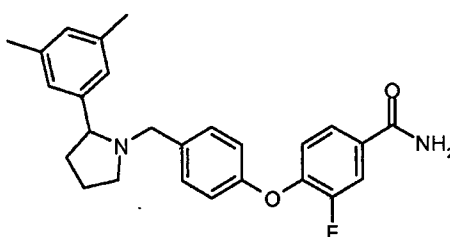


25 Stir a mixture of 4-hydroxy-benzaldehyde (50 g, 1.00 equiv, 409.4 mmol) and 3,4-difluoro-benzonitrile (56.96 g, 1.00 equiv) in DMA (750 mL) at 23 °C until completely dissolved. Add potassium carbonate (1.5 equiv, 84.88 g) and heat the mixture at 100 °C for 3 h. Cool to room temperature. Pour the reaction mixture over H₂O-ice (1.5 L). Filter the solid over filter paper, wash the solid with water twice, and dry under reduced pressure to obtain Intermediate 1. (82.40 g, 83% yield). MS (APCI): (M⁺-1) 240.0

34

Preparation of Intermediate 2**3-Fluoro-4-(4-formyl-phenoxy)-benzamide**

To a stirred solution of 3-fluoro-4-(4-formyl-phenoxy)-benzonitrile (17.72 g, 1.00 equiv; 73.460 mmol) in dimethyl sulfoxide (75 mL), add potassium carbonate (0.5 equiv, 5.08 g). Cool the mixture to 10 °C and add hydrogen peroxide (35% in water, 7.4 mL, 1.05 equiv) dropwise, keeping the internal temperature below 40°C. After the addition, stir the reaction mixture for 3 h. Pour the mixture over H₂O-ice (300 mL). Filter the solid over filter paper, wash the solid with water twice, and dry under reduced pressure to obtain Intermediate 2. (17.30 g, 91% yield). MS (APCI): (M⁺+1)260.1

Example 1**4-{4-[2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-pyrrolidin-1-ylmethyl]-phenoxy}-3-fluoro-benzamide**

15 **Part 1- Racemic 4-{4-[2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-pyrrolidin-1-ylmethyl]-phenoxy}-3-fluoro-benzamide**

Add a solution of 3-fluoro-4-(4-formyl-phenoxy)-benzamide in DCE: AcOH, 25:2 (100 mg, 1 eq in 6.7 mL, 0.06 M) to 2-(3, 5-Dimethyl-phenyl)-pyrrolidine (70 mg, 0.4 mmol, 1 eq) in a sealed tube. Orbitally stir the mixture for 16 h at room temperature.

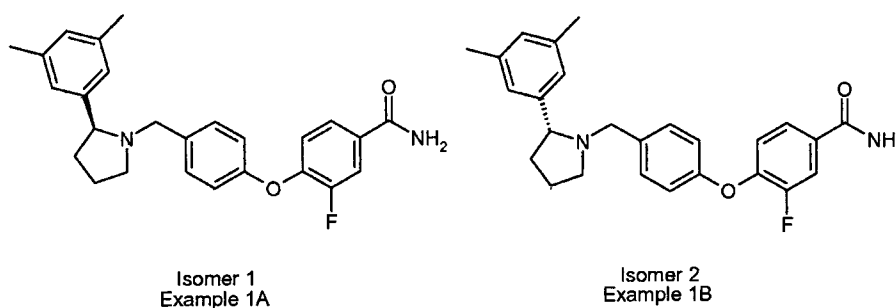
20 Add sodium triacetoxyborohydride (1.5 eq; 127 mg) in two portions. Stir the mixture at room temperature for 10 h. Remove the solvent under a stream of N₂ gas at 40 °C overnight. Dissolve the crude reaction mixture in DCM and adsorb onto Stratta-NH₂[®] (55 microns, 70Å) Phenomenex, Inc., 411 Madrid Avenue, Torrance, California, 90501-1430, U.S.A. Purify by flash chromatography on SiO₂ cartridge using a gradient of CHCl₃:

EtOH: NH₄OH (97:3:0.3 to 88:12:1.2) to afford the title compound (100 mg, 60%) as a racemic mixture. MS(EIC): (M+1) 419

Part 2

5 4-{4-[2-(3,5-Dimethyl-phenyl)-pyrrolidin-1-ylmethyl]-phenoxy}-3-fluoro-benzamide

Isomers 1 and 2



A racemic mixture (40 mg) of enantiomers from Example 1, Part 1, is purified by chiral chromatography using Chiralpak AD (250 mm X 4.6mm, 10 μ m) eluting with Hex-
10 0.2%DMEA/EtOH 90/10; Flow rate 1 ml/min; t_R=6.7 min, to afford the isomer 1 compound (9.6 mg). Purity (%) by LC/MS: 99%, ee(%) 98%; MS(EIC): (M+1) 419 (referred to herein as Example 1A). A second eluting enantiomer (9.7 mg), t_R=12.9 min. is designated as the isomer 2 compound (referred to herein as Example 1B). Purity (%) by LC/MS: 99%, ee(%) 98%; MS(EIC): (M+1) 419.

15 The absolute configuration of Isomer 1 (Example 1A) and Isomer 2 (Example 1B) are determined to be, respectively, (S) and (R), using the well known Mosher method. Generally, this method involves derivatization of a chiral substrate with the two enantiomers of the chiral reagent α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenyl acetic acid (MTPA), followed by the comparative analysis of the ¹H NMR spectra of the resulting
20 diastereomers. It is also possible to determine absolute configuration of 2-phenylpyrrolidines by the multiplicity of the H2 signal. If the configuration of the MTPA moiety in the Mosher's amide is (R) and the H2 signal is a doublet of doublets (one of the couplings is roughly twice the other) the absolute configuration of the amine under examination is (S). If this signal is an apparent triplet (both couplings are similar) the
25 absolute configuration is (R). Conversely, if the configuration of the MTPA auxiliary is (S), H2 appears as a triplet in the (S)-2-phenylpyrrolidine and as a doublet of doublets in

the (R)-2-phenylpyrrolidine. Further, details are available in P. Vidal, et al., Organic Letters, 9 (21), 4123-4126 (2007).

As described above, a racemic mixture of enantiomers is prepared and separated into Examples 1A and 1B by chiral chromatography. A preferred method of preparing
5 Example 1A is enantioselective synthesis using enantiomerically pure 2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidine and substantially following the procedures described above in Example 1, Part 1.

As noted above, the compound of Example 1A, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is a selective antagonist, or in selectively blocking the effect of agonists, at
10 the kappa opioid receptor. Features of the compound of Example 1A are one or more of its structural features and biological properties afforded by those features including kappa receptor selectivity (binding affinity), kappa receptor activity (antagonist potency), efficacy at reducing ethanol intake in small animal models, bioavailability in small animal models and tolerability regarding undesirable side effects in small animal models. In
15 addition, the compound of Example 1A evidences anxiolytic, antidepressant and antipsychotic activity in small animal model assays.

As used herein, kappa opioid receptor selectivity means in vitro binding affinity at the kappa receptor of less than 1 nM and more particularly less than or equal to 0.6 nM.

In contrast, in vitro binding affinity at the mu and delta opioid receptors are
20 greater than 5 nM and generally greater than 8 nM.

Also, as used herein, selective kappa opioid receptor antagonist potency means in vitro competitive binding displacement of a known agonist at less than 6 nM and more particularly less than 3 nM.

In contrast, in vitro competitive binding displacement of known mu and delta
25 receptor agonists is greater than 15 nM and generally greater than 20 nM.

The compound of the present invention is described as a selective kappa opioid receptor antagonist. This description is intended to include both "neutral antagonist" and "inverse agonist" within its scope. A "neutral antagonist" is a reversible receptor ligand without intrinsic activity. It does not influence the receptor's own basal activity
30 (constitutive receptor activity) and prevents binding, in a competitive manner, of an agonist (endogenous or non-endogenous) to the receptor. An "inverse agonist" is a ligand with negative intrinsic activity. It inhibits the receptor's own activity (constitutive

receptor activity) by shifting the equilibrium of the receptor conformation to its inactive state and inhibits binding of an agonist to the receptor. In a high constitutive receptor activity environment, an inverse agonist will differentiate itself from a neutral antagonist.

5 The compound of Example 1A or a pharmaceutically acceptable salt thereof is effective over a wide dosage range in the treatment of ethanol use disorders and in treating independent comorbid anxiety and/or depression or schizophrenia that may also be present. For example, dosages per day will normally fall within the range of about 0.05 to about 50 mg/kg of body weight. In the treatment of adult humans, the range of about 0.5 to about 50 mg/kg, in single or divided doses, is typical. However, it will be understood that the amount of the compound actually administered will be determined by a physician in light of the relevant circumstances, including the condition or comorbid conditions to be treated, the age, weight, and response of the individual patient, the severity of the patient's symptoms, and the chosen route of administration, and therefore the above dosage ranges are not intended to limit the scope. It should also be understood that the amount of compound administered should be within a dose range that affords selective central kappa receptor occupancy and does not appreciably block mu or delta opioid, or other, receptors. The compound may be administered by a variety of routes such as oral, transdermal, subcutaneous, sublingual, intranasal, intramuscular or intravenous routes.

20 As is well known, the dosage of each component in a two component medicament depends on several factors such as the potency of the selected specific compound, the mode of administration, the age and weight of the patient, the severity of the condition to be treated, and the like. This is considered to be within the skill of the artisan and one can review the existing literature to determine optimal dosing for the tertiary amine tricyclic norepinephrine reuptake inhibitor component.

25 The average daily adult dosage of the norepinephrine reuptake inhibitors are:

	Broad Dose mg/day	Usual Dose mg/day
amitriptyline	25-300	100-200
clomipramine	25-250	100-200
doxepin	25-300	100-200

96

imipramine	25-300	100-200
(+)-trimipramine	25-300	75-200

Those compositions, containing two active components, may be administered in the same physical form or concomitantly according to the above described dosages. The dosages for each active component can be measured separately and can be given as a single combined dose or given separately. They may be given at the same or at different times as long as both actives are in the patient at one time over a 24-hour period. Concomitant or concurrent administration means the patient takes one drug within about 5 minutes of taking the other drug. Because the goal is to provide rapid symptomatic relief to the patient, in most cases when treatment is started the two drugs would be administered to the patient close in time and typically concomitantly; thereafter, the timing of each drug's administration may be adjusted so long as both agents are active in the patient at the same time over a 24-hour period.

The criteria for ethanol dependence set forth in DSM-IV-TR is a pattern of ethanol use, leading to clinically significant impairment or distress as manifested by at least three selected from the following group, occurring at any time within the same twelve month period: (1) tolerance as defined by either (a) a need for substantially increased amounts of ethanol to achieve intoxication or the desired effect; or (b) substantially diminished effect with continued use of the same amount of ethanol; (2) withdrawal, as demonstrated by either (a) the characteristic withdrawal syndrome for ethanol; or (b) the same, or a closely related substance is taken to relieve or avoid withdrawal symptoms; (3) ethanol is often taken in larger amounts or over a longer period than was intended; (4) there is a persistent desire or unsuccessful efforts to cut down or control ethanol use; (5) a great deal of time is spent in activities necessary to obtain ethanol, use ethanol, or recover from its effects; (6) important social, occupational or recreational activities are given up or reduced because of ethanol use; and (7) ethanol use is continued despite knowledge of having a persistent or recurrent physical or psychological problem that is likely to have been caused or exacerbated by ethanol.

Ethanol dependence can be with physiological dependence; that is evidence of tolerance or withdrawal is present, or without physiological dependence, where no evidence of tolerance or withdrawal is present. However, it should be understood that so-

called "psychological dependence" may be the result of a protracted withdrawal where physical symptoms are not readily detected and often manifested as psychological complaints such as dysphoria or anhedonia.

The essential feature of ethanol abuse is a maladaptive pattern of ethanol use manifested by recurrent and significant adverse consequences related to the repeated use of ethanol. In order for an abuse criterion to be met, the ethanol-related problem must have occurred repeatedly during the same 12-month period or been persistent. There may be repeated failure to fulfill major role obligations, repeated use in situations in which it is physically hazardous, multiple legal problems, and recurrent social and interpersonal problems. Unlike the criteria for ethanol dependence, the criteria for ethanol abuse do not include tolerance, withdrawal, or a pattern of compulsive use and instead include only the harmful consequences of repeated use. A diagnosis of ethanol abuse is preempted by the diagnosis of ethanol dependence if the individual's pattern of ethanol use has ever met the criteria for dependence.

Further information and details regard ethanol use disorder that is treated by the present compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is found in DSM-IV-TR.

The independent comorbid anxiety disorders treated by the present compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are selected from panic disorder, obsessive-compulsive disorder, social phobia, generalized anxiety disorder, specific phobia, and posttraumatic stress disorder. These disorders may be treated alone or concomitantly with ethanol use disorder in a patient. The particular anxiety disorders contemplated as treatable comorbid conditions are as defined in DSM IV TR, and described in United States Department of Health and Human Services, National Institute of Mental Health, NIH Publication No. 06-3879.

Further information and details regarding the anxiety disorders described above and treated by the present compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are found in DSM-IV-TR.

The independent comorbid depression illnesses treated by the present compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are selected from major depression, dysthymia and bipolar disorder. These disorders may be treated alone or concomitantly with ethanol use disorder in a patient. The particular depressive illnesses contemplated as

treatable comorbid conditions by the present invention are as defined in DSM IV TR and described in United States Department of Health and Human Services, National Institute of Mental Health, NIH Publication No. 02-3561.

Further information and details regarding the depression disorders described
5 above and treated by the present compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are found in DSM-IV-TR.

The independent comorbid schizophrenia treated by the present compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, includes the subtypes paranoid, disorganized, catatonic, undifferentiated and residual. This disorder may be treated alone or
10 concomitantly with ethanol use disorder in a patient. The schizophrenia contemplated as a treatable comorbid condition by the present invention is as defined in DSM IV TR.

Further information and details regarding schizophrenia treated by the present compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are found in DSM-IV-TR.

As previously noted, an anxiety disorder, as described above, a depression illness,
15 as described above, and ethanol use disorder may be simultaneously treated by the compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or schizophrenia as described above, and ethanol use disorder may be simultaneously treated by the compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The compound of Example 1A is preferably administered in connection with
20 and/or subsequent to an educational and/or behavioral modification program to enhance diminution in frequency and/or quantity of use or abstinence from ethanol. The programs may be more effective by focusing on educational and behavioral modification goals, reducing the incidence of program non-completion.

As noted above, the compound of Example 1A is a kappa opioid receptor selective
25 antagonist. The selectivity is demonstrated in both *in vitro* and *in vivo* assays. All *ex vivo* and *in vivo* experiments are performed according to the policies of the Animal Care and Use Committee of Eli Lilly and Company, in compliance with the American Association for the Accreditation of Laboratory Animal Care-approved guidelines.

Kappa Affinity In Vitro

30 **GTP- γ -S Binding Assay**

A scintillation proximity assay (SPA) - based GTP- γ -S³⁵ assay format is carried out substantially in accordance with (Emmerson et al., *J. Pharm Exp Ther.* 278,1121

yl

(1996); Horng et al., *Society for Neuroscience Abstracts*, 434.6 (2000) and (DeLapp et al., *JPET* 289, 946 (1999) assay formats. Membranes are re-suspended in 20 mM HEPES, 100 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM DTT, and 1 mM EDTA. Fifty μ L of GTP- γ -[³⁵S], compound, membrane suspension (20 microgram/well), and wheat germ agglutinin
5 coated SPA beads (WGA PVT SPA, GE Healthcare, 800 Centennial Avenue, Piscataway, NJ 08854) (1mg/well) are added to clear bottom 96 well assay plates. GDP (200 μ M to achieve a 50 μ M final concentration per well) is added to the membrane solution prior to addition to the assay plates. Plates are sealed and incubated for four hours at room
10 temperature then placed in a refrigerator overnight to allow the beads to settle. Signal stability at 4 °C is determined to be > 60 hours. Plates are warmed to room temperature and counted in a Wallac MicroBeta® scintillation counter (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, 549 Albany Street, Boston, MA 02118 USA. For antagonist assays, specific agonists are added at the following concentrations: mu-opioid receptor (MOR) DAMGO ([D-Ala², N-Me-Phe⁴, Gly⁵-ol]-Enkephalin, Sigma-Aldrich catalog number
15 E7384) 1 micromolar; delta-opioid receptor (DOR) DPDPE ((D-Pen², D-Pen⁵)-Enkephalin, Bachem Catalog number H-2905) 30 nM; and kappa-opioid receptor (KOR) U69593 ((+)-(5 α , 7 α , 8 β)-N-Methyl-N-[7-(1-pyrrolidinyl)-1-oxaspiro[4.5]dec-8-yl]-benzeneacetamide, Sigma-Aldrich Catalog number U103) 300 nM. Kb values are determined using a modification of the Cheng-Prusoff equation (see Cheng and Prusoff,
20 *Biochem. Pharmacol.* 22, 3099 (1973) as previously reported (DeLapp et al., 1999). For n>1 evaluations, the summarized averaged values are a geometric mean of the stated number of runs (n=2 or 3) calculated as Mean Log Kb=Average (Kb1 + Kb2 + Kb3); SE=STDEV (Kb1 + Kb2 + Kb3)/SQRT n (n=2 or 3); Geometric mean Kb (nM)=10[^] Mean Log Kb; SEM=SE x Geometric mean Kb (nM) x LN(10).

42

Table 1

<u>Opioid Receptor</u>			
<u>In Vitro Antagonism</u>			
<u>GTP-γ-S</u>			
<u>Kb (nM)</u>			
<u>Example No.</u>	<u>hMu</u>	<u>hKappa</u>	<u>hDelta</u>
1 (racemic)	56.7 (n = 1)	5.43 (n = 1)	293 (n = 1)
1A (isomer 1)	40.1 (21.3, n = 3)	2.12 (1.06, n = 3)	264 (111, n = 3)
1B (isomer 2)	69.6 (22.8, n = 2)	44.8 (14.7, n = 2)	220 (149, n = 2)

The Ki values are determined using the Cheng and Prusoff, (supra) equation $Ki=EC50/(1+[ligand]/Kdx)$ and are reported below in Table 2. For n>1 evaluations, the summarized averaged values are a geometric mean of the stated number of runs (n=2 or 3) calculated as $Mean\ Log\ Ki=Average\ (Ki1 + Ki2 + Ki3)$; $SE=STDEV\ (Ki1 + Ki2 + Ki3)/SQRT\ n\ (n=2\ or\ 3)$; $Geometric\ mean\ Ki\ (nM)=10^{Mean\ Log\ Ki}$; $SEM=SE\ x\ Geometric\ mean\ Ki\ (nM)\ x\ LN(10)$. These data show the compound of Example 1 (racemic) and particularly the compound of Example 1A (isomer 1) are potent opioid receptor antagonists selective for the kappa receptor relative to the mu and delta receptors.

Table 2

<u>In Vitro Binding</u>			
<u>High Na⁺ /GDP</u>			
<u>Ki (nM)</u>			
<u>Example No.</u>	<u>Mu</u>	<u>Kappa</u>	<u>Delta</u>
1 (racemic)	12 (n = 1)	0.225 (n = 1)	170 (n = 1)
1A (isomer 1)	16.4 (8.25, n = 3)	0.597 (0.373, n = 3)	122 (38.6, n = 3)
1B (isomer 2)	101 (33.7, n = 2)	13.9 (0.293, n = 2)	165 (18.6, n = 2)

These data show the compound of Example 1 (racemic) and particularly the compound of Example 1A (isomer 1) selectively bind the kappa opioid receptor relative to the mu and delta receptors.

43

Opioid Receptor Occupancy (RO) in Rat Brain

In order to bridge in vitro potency to in vivo efficacy and to evaluate the occupancy of the compound of the present invention at opioid receptors, an in vivo rat model for monitoring opioid RO is employed. In this assay, microdoses of naltrexone (10 $\mu\text{g/kg}$) ((5 α)-17-(Cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3,14-dihydromorphinan-6-one), naltriben (10 $\mu\text{g/kg}$) (17-(Cyclopropylmethyl)-6,7-didehydro-3, 14b -dihydroxy-4,5 α -epoxy-5,7-2',3'-benzo[b]furanomorphinan) and GR103545 ([(-)-(R)-Methyl 4-[(3,4-dichlorophenyl)acetyl]-3-1[(1-pyrrolidinyl)methyl]-1-piperazinecarboxylate) (1.5 $\mu\text{g/kg}$) are simultaneously administered intravenously in a single injection and used as RO tracers for mu, delta and kappa receptors, respectively. Administration of the three tracers permits one to understand the relative selectivity of the opioid receptor subtypes occupied and the degree of receptor occupancy that occurs at any specific subtype at efficacy. In RO, the distribution of the tracer in various brain regions is measured by LC/MS/MS (API 4000, MDS Sciex) providing a nonradioactive method for detecting the amounts of tracer in brain with high sensitivity. Receptor occupancy is then calculated as the difference in specific accumulation of tracer in animals treated with a compound of the present invention versus animals treated with vehicle alone. In this method the striatum (a region of high mu, delta and kappa opioid receptor density) is taken for specific tracer accumulation while the cerebellum (a brain region devoid of opioid receptors) represents nonspecific tracer accumulation. Receptor occupancy is determined 90 minutes following a single oral dose of a compound of the present invention or 5.5 hrs following administration for dose-response evaluation. Data represent the mean $\pm$ SEM of receptor occupancy in 3-6 rats per dose group with each rat weighing approximately 230 g.

Male Harlan Sprague Dawley rats are treated with the compound of Example 1A of the present invention using a 3% lactic acid/water oral formulation at doses of .03, .01, .3, 1, 3, 10 and 30 mg/kg. The test animals exhibited a dose-dependent level of kappa receptor occupancy in the striatum 5.5 hrs following oral administration. The calculated ED50 for kappa receptor occupancy of the compound of Example 1A of the present invention was 0.45 mg/kg. Consistent with the in vitro binding data, the compound of Example 1A of the present invention displayed high selectivity for the kappa opioid

YH

receptor in vivo, producing no significant occupancy of either mu or delta (measured in the striatum) receptors at doses up to 30 mg/kg meaning the ED50 at those receptors is greater than 30 mg/kg. The increasing levels of kappa receptor occupancy are driven by roughly proportional increases in plasma and brain exposure of the compound of Example 5 1A of the present invention up to a dose of 30 mg/kg. These data support that following oral administration the compound of Example 1A selectively binds to kappa opioid receptors in the rat brain with high potency.

Exposure levels of the compound of Example 1A in the rat striatum following administration were determined in the same samples used to quantify the level of opioid 10 receptor occupancy. Levels of Example 1A are detected by LC/MS/MS (API 4000, MDS Sciex) and quantified from a standard curve of Example 1A prepared in rat brain homogenate.

15 Table 3
Brain Levels

Example 1A oral dose mg/kg	Example 1A ng/g tissue		
		SEM	n
30	265.67	46.25	3
10	171.47	78.53	3
3	39.20	8.67	3
1	19.63	11.05	3
.3	7.23	0.42	3
.1	15.30	7.29	3

Plasma exposure of Example 1A of the present invention in the rat following administration is determined from plasma isolated from trunk blood collected at the time of tissue collection for receptor occupancy. Levels of the compound of Example 1A are 20 detected by LC/MS/MS (API 4000, MDS Sciex) and quantified from a standard curve of Example 1A prepared in vehicle treated rat plasma.

UP

Table 4
Plasma Levels

Example 1A oral dose	Example 1A ng/g		
		SEM	n
30	106.03	22.22	3
10	65.20	29.08	3
3	15.43	3.54	3
1	4.63	1.63	3
.3	2.27	0.79	3
.1	1.17	0.47	3

P-Rat protocol
5 *P rat 12 hr ethanol drinking*

The test animals are selectively-bred alcohol preferring (P) rats. These rats voluntarily consume more than 5 g/kg of ethanol per day and meet all of the perceived criteria for an animal model of alcoholism. They attain blood alcohol contents between
10 50-200 mg %; they will operant respond to obtain ethanol; they consume ethanol for pharmacological effects and not taste, smell or caloric properties; and they develop metabolic and physiological tolerance and eventually dependence with chronic ethanol access.

15 **Animals**

Female P rats are obtained from a breeding facility at the Indiana University Medical Center in Indianapolis, IN, USA. Rats are individually housed in an environmentally controlled facility and maintained on a 12hr light/dark cycle (lights off at
20 1500 hours).

20

Compounds

All drugs are mixed fresh prior to use and administered in a volume of 1 mL/kg. Compounds are solubilized in sterile water by the dropwise addition of 85% lactic acid.

16

Unless otherwise stated, compounds are administered p.o. prior to the onset of the dark cycle using a counterbalanced, within-subject design (n = 8 – 11 per experiment).

Experimental Procedure

- 5 Following a 4-day acclimation to the colony, rats receive homecage access to a bottle of EtOH (10% v/v; Ancare, Bellmore, NY) in addition to the standard bottle of water. Access to water and 10% EtOH, as well as standard laboratory chow, are freely available. Once rats reach a stable level of daily intake, the EtOH solution is increased to 15% v/v. Consumption of EtOH and water are monitored for approximately 6 – 9 months
- 10 prior to drug testing. Food and fluid intake are measured via force transduction with a PC-controlled Drinking & Feeding Monitoring System (TSE Systems, Bad Homburg, Germany). Consumption of food, water, and 15 % (v/v) EtOH are continuously monitored for 12 hrs following drug or vehicle administration. For some experiments, continuous monitoring for 24 hours is carried out.
- 15 At 1 mg/kg and 3 mg/kg administered orally, the compound of Example 1A decreased the amount of ethanol consumed (p<0.05 versus vehicle).

P rat progressive ratio responding for ethanol

- 20 This test assesses the motivation to work for access to ethanol in P rats following ethanol abstinence. This animal model simulates ethanol craving.

Female P rats (Indiana University Medical Center, Indianapolis, IN, USA) are pair-housed in an environmentally controlled facility and maintained on a 12 h light/dark cycle (lights on at 0600 hours).

- 25 Compounds are solubilized in sterile water by the dropwise addition of 85% lactic acid, mixed freshly prior to use, and administered in a volume of 1 mL/kg. Unless otherwise stated, compounds are administered p.o. 60 min prior to the experimental session. Doses are assigned using a counterbalanced, within-subject design (n = 8 – 11 per experiment).

- 30 In order to reduce novelty-induced avoidance of ethanol (EtOH), the water bottle on the homecage is replaced with a bottle containing 15% EtOH (v/v; Ancare, Bellmore, NY) for two days prior to operant training. Throughout the rest of the experiment, rats are allowed *ad libitum* access to water and standard laboratory chow in the homecage.

42

Daily 60-min sessions are conducted in standard rat operant chambers, housed within sound-attenuating chambers (MED Associates, Inc., St. Albans, VT, USA). The 0.5 cm diameter stainless steel bars of the floor grid of the operant chambers are positioned approximately 1.5 cm apart. Two retractable operant levers in each operant chamber are located approximately 15 cm above the grid floor and 13 cm apart. A recessed trough is located in the space between the levers, through which a dipper cup (0.1 mL capacity) is raised to deliver response-contingent ethanol (15% EtOH, v/v). Upon a reinforced response, a stimulus light is illuminated during the 4-sec dipper cup access. Operation of the stimuli and behavioral responses are controlled and recorded by personal computer for offline analysis. At the end of each session, all stimuli are turned off and levers are retracted.

Rats are trained to press a lever for EtOH reinforcement. Initially, responses on either lever are considered correct responses and are rewarded with reinforcement. Access to the reinforcement is signaled by illuminating a stimulus light above the lever on which the response is made. Once rats learn to press a lever to obtain EtOH reward, the response contingency is changed so that responses made on one lever (active lever) are reinforced, using a fixed-ratio (FR)-1 schedule of reinforcement, while responses on the other (inactive) lever are not reinforced. Over a period of 3 – 4 weeks, the response contingency is increased to FR-3, such that 3 lever presses are required for each reinforcement. Once a stable level of responding is reached, the response contingency is changed to a progressive ratio schedule of reinforcement. For this procedure, the response requirement is slowly increased throughout the experimental session such that rats work progressively harder to receive the EtOH reward. Specifically, the response requirement is increased as follows: all rats begin at an FR-1 schedule of reinforcement; after three reinforcements, the schedule is increased to FR-2; after three reinforcements at that level, the schedule is increased to FR-4; after three reinforcements at FR-4, the schedule is increased to FR-6; and so on. Each session is scheduled to last a total of 60 min. The amount of EtOH that is consumed (in mL and g/kg) is recorded, as well as the number of responses on the active and inactive levers, and the breakpoint, which is defined as the highest FR value reached during the session.

The compound of Example 1A is administered p.o. 60 min. prior to testing at 1, 3, and 10 mg/kg. The number of active lever responses is reduced following administration

of 10 mg/kg ($p < 0.05$ versus vehicle). The quantity of ethanol consumed and the breakpoint are also reduced at the 10 mg/kg dose ($p < 0.05$ versus vehicle). The data evidences a reduction in motivation to work for access to ethanol despite their extensive operant history for ethanol.

5

Stress-induced Hyperthermia (in rat)

Hyperthermia is a general phenomenon that has been reliably demonstrated in many species in response to stress, and is a component of the well-characterized fight-or-flight response. This test evaluates a test compound as a measure of its anxiolytic effects.

10 The conventional and minimally-invasive method for analyzing stress-induced hyperthermia is by measuring body temperature, and stress-induced increases in body temperature, via rectal thermometer. This procedure entails dosing the animals prior to measuring the baseline body temperature reading (baseline temperature, T1). The handling by the experimenter and insertion of the rectal probe produce a moderate
15 increase in body temperature that peaks within 10 – 15 minutes. A second body temperature measurement (T2) is recorded 10 minutes after the first measurement. The change in body temperature (T2 minus T1) is defined as the stress-induced hyperthermic response.

Male Fischer F-344 rats (Harlan, Indianapolis, IN, USA) weighing between 275 –
20 350 g are tested. All animals are individually-housed with food and automated water available ad libitum, and maintained on a 12 h light/dark cycle (lights on at 06:00). On the day prior to each experiment, food is removed from home cages of rats designated for test, so that the animals are fasted for approximately 12-18 hours before the experiment. Rats are transported from the colony room in groups of $n = 10$, to a procedure room for
25 dosing. Rats are dosed po in a dose volume of 1 mL/kg with test compounds in the range of 1, 3, and 10 mg/kg dissolved in sterile water with the dropwise addition of 85% lactic acid. A solution of the metabotropic glutamate subtype 5 (mGlu5) antagonist 3-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)thynyl]pyridine (MTEP) (10 mg/kg) dissolved in water is used as a positive control. Immediately following dosing, rats are returned to their home cage,
30 and the experimenter turns off the lights and leaves the room. The dosing room (Room A) is darkened for the remainder of the 60 min pretreatment period.

After the pretreatment period, rats are taken individually to a brightly lit adjacent room (Room B) where baseline body temperatures are determined by insertion of the rectal probe lubricated with mineral oil. Body temperature is assessed using a Physitemp[®] BAT-12[®] Microprobe Thermometer with a Physitemp[®] RET-2[®] rat rectal probe (Physitemp Instruments Inc., 154 Huron Ave. Clifton, NJ 07013). The probe is inserted approximately 2 cm into the rectum. The core body temperature is measured (this is the baseline body temperature, T1, in degrees C). The rat is then placed back in the homecage, and remains in Room B. Ten minutes later a second body temperature measurement is recorded (T2). The difference between the first and second body temperature measurements (T2 – T1) is used as an index of stress-induced hyperthermia.

A second study evaluating a combination of the compound of Example 1A dosed together with a sub-threshold dose of chlordiazepoxide (CDP) is carried out.

For the drug combination study, Example 1A (1, 3, and 10 mg/kg, po, 60 min pretreatment) is dosed together with chlordiazepoxide 1 mg/kg, po, water vehicle), and 1 mg/kg chlordiazepoxide alone is used as the positive control.

Study 1. The compound of Example 1A is administered p.o. 60 min. prior to measurement of baseline core body temperature at 1, 3, and 10 mg/kg. The compound produces a dose-dependent, but non-significant, reduction in stress-induced hyperthermia (T2 – T1). Importantly, baseline core body temperature is not affected. The positive control compound significantly reduces stress-induced hyperthermia ($p < 0.05$), without affecting baseline body temperatures.

Study 2. The compound of Example 1A is administered p.o. at 1, 3, and 10 mg/kg, together with 1 mg/kg chlordiazepoxide, 60 min. prior to measurement of baseline core body temperature. Separate groups receive either 10 mg/kg Example 1A alone or 1 mg/kg chlordiazepoxide alone (p.o., 60 min prior to baseline body temperature). The compound of Example 1A increases the efficacy of a sub-threshold dose of chlordiazepoxide to produce a significant reduction in stress-induced hyperthermia ($p < 0.05$). Importantly, baseline core body temperature is not affected.

Study 1. Compound of Example 1A alone: Vehicle = 0.98 ± 0.10 ; 1 mg/kg Example 1A = 0.84 ± 0.07 , 3 mg/kg Example 1A = 0.80 ± 0.10 ; 10 mg/kg Example 1A = 0.75 ± 0.11 ; MTEP control = 0.42 ± 0.09 .

50

Study 2. Compound of Example 1A and chlordiazepoxide : Vehicle = 0.86 ± 0.06 ; 1 mg/kg CDP alone = 0.75 ± 0.06 ; 10 mg/kg Example 1A alone = 0.74 ± 0.04 ; 1 mg/kg Example 1A and CDP = 0.68 ± 0.06 ; 3 mg/kg Example 1A and CDP = 0.70 ± 0.07 ; 10 mg/kg Example 1A and CDP = 0.57 ± 0.07 .

- 5 The data from Studies 1 and 2 evidence the compound of Example 1A, alone, has a modest anxiolytic effect. However, in combination with a benzodiazepine, a more robust anxiolytic effect is seen with the compound of Example 1A at lower doses. These data suggest the use of the compound of Example 1A alone, or as an adjunctive treatment with a benzodiazepine anxiolytic agent for anxiety disorders.

10

Mouse Forced Swim Test

This test evaluates the effect of test compound on mice mobility as a measure of antidepressant effect. The less immobility compared to vehicle, the more pronounced the antidepressant-like effect.

- 15 Male, NIH-Swiss mice (25-30 g) (Harlan Sprague-Dawley, Indianapolis, IN, USA) are housed in a vivarium for at least one week prior to use with water and rodent chow freely available during this acclimation period. Animals are removed from the vivarium to the testing area in their home cages and allowed to adapt to the new environment for at least one hour before testing.

- 20 Mice are placed in clear plastic cylinders (diameter: 10 cm; height: 25 cm) filled with 6 cm of water (22-25 °C) for six minutes. The duration of immobility during the last four minutes of the six minutes test period is scored. A mouse is recorded as immobile when floating motionless or making only those movements necessary to keep its head above water.

- 25 The test compound is administered p.o. 1 hour prior to testing at 1.0 mg/kg, 3.0 mg/kg and 10.0 mg/kg, n of 8 per group in a vehicle of 5 ml of sterile water and 30 ml of diluted (10x) lactic acid. Imipramine is evaluated as a positive control, 15 mg/kg: p, 30 min. prior to testing n of 4. At 10.0 mg/kg, the compound of Example 1A demonstrates antidepressant-like activity ($p < 0.05$ versus vehicle, Dunnett's test).

- 30 A second study is carried out evaluating 1 and 3 mg/kg doses of the compound of Example 1A alone and in combination with 5 mg/kg of imipramine. Imipramine alone is evaluated at 5 and 15 mg/kg doses and a vehicle control is included in the study. For the

51

combination studies, the compound of Example 1A is administered p.o. 30 minutes prior to administration of imipramine i.p. and the test initiated 30 minutes following imipramine administration. An n of 8 per group is evaluated for all groups. For the evaluations of the compound of Example 1A alone, testing is initiated 60 minutes following administration and testing of imipramine only treated animals is initiated 30 minutes following administration. A 3 mg/kg dose of the compound of Example 1A and 5 mg/kg of imipramine was substantially as efficacious as a 15 mg/kg dose of imipramine alone and statistically significant over each of vehicle control, imipramine 5 mg/kg alone and 3 mg/kg of Example 1A alone. The 1 mg/kg dose of the compound of Example 1A and 5 mg/kg imipramine also evidenced statistically significant antidepressant effects over each of vehicle control, imipramine 5 mg/kg alone and 1 mg/kg of Example 1A alone. As in the initial study, imipramine 15 mg/kg demonstrated statistically significant antidepressant effect over vehicle control ($p<0.05$, Dunnett's test for all statistical evaluations).

Table 5
Effect of Example 1A and Imipramine on immobility in mouse forced swim test

Treatment	Mean (s)	SE	n
Vehicle	183.90	11.23	8
Example 1A - 1 mg/kg	151.53	10.59	8
Example 1A - 3mg/kg	172.02	13.05	8
Imipramine 5 mg/kg	161.94	13.54	8
Example 1A - 1 mg/kg and imipramine 5 mg/kg	90.93	12.35	8
Example 1A - 3 mg/kg and imipramine 5 mg/kg	67.98	8.47	8
Imipramine 15 mg/kg	61.70	11.20	8

The data from the second study evidences a potentiation effect of antidepressant-like activity when combination doses of Example 1A and imipramine are administered at doses not evidencing statistically significant activity when each compound is administered alone.

52

Prepulse Inhibition

Prepulse inhibition (PPI) of the acoustic startle reflex is used to evaluate sensory information-processing deficits observed in a number of neurologic and psychiatric conditions. Schizophrenic patients exhibit reduced sensory-motor gating, which is reflected in a reduced prepulse inhibition (PPI) of the startle reflex. This reduced inhibition can be ameliorated (reversed) by pharmaceutical antipsychotic agents. Certain pharmaceutical compounds that induce psychotic-like states (e.g., dopamine agonists, NMDA antagonists) also disrupt (suppress) PPI and antipsychotic pharmaceutical agents can reverse these deficits. PPI represents a mechanism for the gating or filtering out of irrelevant or distracting stimuli and is operationally defined as the reduction in startle response produced by a low-intensity stimulus presented before a high-intensity, startle-inducing stimulus.

15

Methods

Experiment 1: Reversal of (+)-(5 α ,7 α ,8 β)-N-Methyl-N-[7-(1-Pyrrolidinyl)-1-Oxaspiro[4,5]dec-8-yl]-Benzeneacetamide (U69593, a selective K Opioid Receptor Agonist) Induced Disruption of PPI:

Sprague Dawley rats, 40 male, (Harlan, Indianapolis, IN), weighing approximately 250 grams and maintained on ad libitum food and water in the home cage, are divided into five groups of eight and dosed (per os) with vehicle, 0.1, 0.3 or 1.0 mg/kg compound of Example 1A one hour prior to testing. Each rat is dosed with either 3 mg/kg U-69593 (via subcutaneous injection) or vehicle fifteen minutes before testing.

25

Prepulse Inhibition Procedure: Following a 5 minute acclimation period, the first trial of a 40-trial session is initiated. The first five trials consist of 115 dB startle bursts, the remaining 35 trials were a pseudo-random combination of prepulse and startle trials. Prepulse trials consisted of a 115 dB sound burst preceded by a 65 dB prepulse of sound. Startle trials consisted of 115 dB sound bursts. In addition, there are five control trials where baseline response to the 60 dB background noise is assessed.

30

53

The intertrial interval (ITI) varied from 15 to 45 seconds and consisted of 60 dB background noise. Startle Amplitude for each trial is measured via accelerometer (Hamilton Kinder, model SM100RP) where average force in Newtons is recorded over a 120 millisecond period initiated upon presentation of the 40 millisecond, 115 dB startle stimulus for each trial.

Inhibition to startle reactivity is measured as each rat's percent change from mean prepulse startle reactivity to mean baseline startle reactivity. $[(\text{Mean Baseline Startle} - \text{Mean Prepulse Startle}) / \text{Mean Baseline Startle}] \times 100$.

Example 1A is prepared as a solution in a vehicle of sterile water with 85% lactic acid added dropwise until soluble and administered at 0.1, 0.3 and 1.0 mg/kg p.o. in a 1 ml/kg dose-volume.

U-69593 is prepared as a solution in a vehicle of sterile water and administered at 3.0 mg/kg subcutaneously in a 1 ml/kg dose-volume.

Data are analyzed using a One-Way ANOVA (Treatment), with Dunnett's Multiple Comparison Test to assess post hoc significance. Statistical analyses were performed in GraphPad Prism v.4.03.

Experiment 2: Reversal of Morphine Induced Disruption of PPI:

Sprague Dawley rats, 56 male, (Harlan, Indianapolis, IN), weighing approximately 250 grams and maintained on ad libitum food and water in the home cage, are divided into four groups of 14 and dosed (per os) with either 10 mg/kg or 30 mg/kg Example 1A or vehicle one hour prior to testing and then dosed with either 20 mg/kg morphine (via subcutaneous injection) or vehicle fifteen minutes before testing.

The prepulse inhibition procedure and preparation of Example 1A are as described above.

Morphine is prepared as a solution in a vehicle of sterile water and administered at 20.0 mg/kg subcutaneously in a 1 ml/kg dose-volume.

Data are analyzed using a One-Way ANOVA (Treatment), with Dunnett's Multiple Comparison Test to assess post hoc significance. Statistical analyses are performed in GraphPad Prism v.4.03.

5H

Table 6

PPI Results Experiment 1; Example 1A vs. U-69593

	vehicle / vehicle	vehicle / 3.0 mg/kg U- 69593	0.1 mg/kg Example 1A / 3.0 mg/kg U- 69593	0.3 mg/kg Example 1A / 3.0 mg/kg U- 69593	1.0 mg/kg Example 1A / 3.0 mg/kg U- 69593
% Inhibition	41.36	29.60	25.88	66.71	61.05
	68.63	-24.89	31.40	71.91	59.31
	46.55	-20.28	29.86	33.74	30.08
	71.55	43	55.18	-1.75	52.23
	45.30	-10.05	22.97	52.00	24.91
	48.43	3.47	54.62	47.01	70.96
	40.55	43.66	31.90	0.52	55.10
	62.72	-3.46	9.79	42.14	71.68

5

Table 7

PPI Results Experiment 2; Example 1A vs. Morphine

	vehicle / vehicle	vehicle / 20 mg/kg morphine	10 mg/kg Example 1A / 20 mg/kg morphine	30 mg/kg Example 1A / 20 mg/kg morphine
% Inhibition	62.49	4.72	18.66	57.12
	59.02	50.03	63.46	41.32
	61.78	26.99	42.77	30.93
	11.92	-12.64	21.98	6.85
	15.96	34.65	40.70	16.56
	31.67	32.59	0.18	54.32
	63.33	5.49	21.00	18.94
	68.89	49.11	21.21	45.40
	61.08	53.95	50.34	42.78
	74.24	44.81	26.48	46.29
	53.15	35.01	18.04	39.26
	45.35	-9.49	21.07	20.35
	57.72	51.85	29.49	40.02
	15.10	24.04	50.16	8.61

10 The data in Tables 6 and 7 evidence that the compound of Example 1A can reverse the sensory motor gating deficits induced by the Kappa agonist (U-69593; Table 6) and Mu agonist (morphine; Table 7) in rats. These data support the use of the compound of Example 1A in treating schizophrenia in patients.

We claim:

1. 3-Fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5

2. A compound as claimed in Claim 1 which is (S)-3-Fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10

3. A pharmaceutical composition comprising a compound of Claim 1 or 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent and/or excipient.

15

4. A method of selectively antagonizing kappa opioid receptors in a patient in need thereof, which comprises administering a therapeutically effective amount of (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to said patient.

20

5. A method of treating ethanol use disorder in a patient in need thereof, which comprises administering a therapeutically effective amount of (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to said patient.

25

6. A method of treating an anxiety disorder selected from panic disorder, obsessive-compulsive disorder, social phobia, generalized anxiety disorder, specific phobia, and posttraumatic stress disorder in a patient in need thereof which comprises administering a therapeutically effective amount of (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to said patient.

30

7. A method of treating an anxiety disorder selected from panic disorder, obsessive-compulsive disorder, social phobia, generalized anxiety disorder, specific

56

phobia, and posttraumatic stress disorder; and ethanol use disorder in a patient in need thereof which comprises administering a therapeutically effective amount of (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to said patient.

5

8. A method of treating a depressive illness selected from major depression, dysthymia and bipolar disorder, in a patient in need thereof, which comprises administering a therapeutically effective amount of (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to said patient.

10

9. A method of treating a depressive illness selected from major depression, dysthymia and bipolar disorder, and ethanol use disorder in a patient in need thereof, which comprises administering a therapeutically effective amount of (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to said patient.

15

10. A method of treating an anxiety disorder selected from panic disorder, obsessive-compulsive disorder, social phobia, generalized anxiety disorder, specific phobia, and posttraumatic stress disorder, and a depressive illness selected from major depression, dysthymia and bipolar disorder in a patient in need thereof, which comprises administering a therapeutically effective amount of (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to said patient.

20

11. A method of treating an anxiety disorder selected from panic disorder, obsessive-compulsive disorder, social phobia, generalized anxiety disorder, specific phobia, and posttraumatic stress disorder; and a depressive illness selected from major depression, dysthymia and bipolar disorder; and ethanol use disorder in a patient in need thereof, which comprises administering a therapeutically effective amount of (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to said patient.

25

30

52

12. A method of treating schizophrenia in a patient in need thereof, which comprises administering a therapeutically effective amount of (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to said patient.
13. A method of treating schizophrenia and ethanol use disorder in a patient in need thereof, which comprises administering a therapeutically effective amount of (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to said patient.
14. A compound according to Claim 1 or 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in therapy.
15. A compound according to Claim 1 or 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of ethanol use disorder.
16. A compound according to Claim 1 or 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of:
- a) an anxiety disorder selected from panic disorder, obsessive-compulsive disorder, social phobia, generalized anxiety disorder, specific phobia, and posttraumatic stress disorder; or
 - b) a depressive illness selected from major depression, dysthymia and bipolar disorder; or
 - c) an anxiety disorder selected from a) and a depressive illness selected from b); or
 - d) ethanol use disorder and an anxiety disorder selected from a); or
 - e) ethanol use disorder and a depressive illness selected from b); or
 - f) ethanol use disorder and an anxiety disorder selected from a) and a depressive illness selected from b); or
 - g) schizophrenia; or
 - h) ethanol use disorder and schizophrenia.

58

17. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a therapeutically effective amount of a tertiary amine tricyclic norepinephrine reuptake inhibitor selected from amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine and (+)-trimipramine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent and/or excipient.
18. The use of a compound (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimethylphenyl)pyrrolidin-1-yl-methyl]phenoxy]benzamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a tertiary amine tricyclic norepinephrine reuptake inhibitor selected from amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine and (+)-trimipramine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of:
- a) ethanol use disorder; or
 - b) a depressive illness selected from major depression, dysthymia and bipolar disorder; or
 - c) ethanol use disorder and a depressive illness selected from b).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/030811

59

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D207/08 A61K31/40 A61P25/32

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/026305 A (ELI LILLY & CO.) 1 April 2004 (2004-04-01) cited in the application claims; examples 243,247,286,288,289,303 -----	1-18

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 March 2009

Date of mailing of the international search report

08/04/2009

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Helps, Ian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/030811

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004026305 A	01-04-2004	AT 395915 T	15-06-2008
		AU 2003269980 A1	08-04-2004
		AU 2008246245 A1	11-12-2008
		BR 0314308 A	05-07-2005
		CA 2499690 A1	01-04-2004
		CN 1681498 A	12-10-2005
		DK 1562595 T3	18-08-2008
		EC SP055684 A	30-05-2005
		EP 1562595 A1	17-08-2005
		ES 2305491 T3	01-11-2008
		HK 1083188 A1	23-01-2009
		HR 20050253 A2	31-12-2005
		JP 2006511474 T	06-04-2006
		KR 20050043977 A	11-05-2005
		MX PA05003093 A	13-07-2005
		NZ 538459 A	30-04-2008
		SI 1562595 T1	31-10-2008
		TW 287012 B	21-09-2007
		UA 80437 C2	25-09-2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/030811

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D207/08 A61K31/40 A61P25/32

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/026305 A (ELI LILLY & CO.) 1 April 2004 (2004-04-01) cited in the application claims; examples 243,247,286,288,289,303	1-18

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 March 2009

Date of mailing of the international search report

08/04/2009

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Helps, Ian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/030811

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004026305 A	01-04-2004	AT 395915 T	15-06-2008
		AU 2003269980 A1	08-04-2004
		AU 2008246245 A1	11-12-2008
		BR 0314308 A	05-07-2005
		CA 2499690 A1	01-04-2004
		CN 1681498 A	12-10-2005
		DK 1562595 T3	18-08-2008
		EC SP055684 A	30-05-2005
		EP 1562595 A1	17-08-2005
		ES 2305491 T3	01-11-2008
		HK 1083188 A1	23-01-2009
		HR 20050253 A2	31-12-2005
		JP 2006511474 T	06-04-2006
		KR 20050043977 A	11-05-2005
		MX PA05003093 A	13-07-2005
		NZ 538459 A	30-04-2008
		SI 1562595 T1	31-10-2008
		TW 287012 B	21-09-2007
		UA 80437 C2	25-09-2007

63

ANTAGONISTA DEL RECEPTOR OPIOIDE SELECTIVO KAPPA

Descripción de la Invención

El trastorno de uso de alcohol etílico es un problema
5 importante y frecuente de salud en todo el mundo y es un
factor causal en condiciones y comportamientos médicos
serios, tales como cirrosis hepática, cáncer de hígado,
enfermedad cardíaca coronaria, apoplejía isquémica, síndrome
de alcohol fetal, accidentes y muertes en automóvil, y
10 violencia doméstica.

La dependencia del alcohol etílico es un trastorno de
recaídas crónicas, y la recaída representa un gran desafío
para esfuerzos de tratamiento. Hasta la fecha, no hay una
intervención terapéutica que haya mostrado ser satisfactoria
15 en la prevención de las recaídas y abstinencia sostenida. Hay
una necesidad de farmacoterapéuticos nuevos y más efectivos
que permitan a los pacientes controlar mejor su consumo de
alcohol etílico así como combatir el riesgo de recaída.

Los estándares farmacológicos actuales para el tratamiento
20 de dependencia de alcohol etílico en humanos en los Estados
Unidos de América son naltrexona (un antagonista opioide),
acamprosato (un antagonista de glutamato funcional) y disulfiram
(un inhibidor de aldehído deshidrogenasa). En combinación con el
manejo del comportamiento, estos agentes se aprueban para
25 mantener la abstinencia. Aunque se observa una modesta eficacia

61

con estos tratamientos, todos estos padecen de cuestiones de apego o cumplimiento, al menos en parte, que contribuyen a una necesidad clínica insatisfecha. Por ejemplo, muchos pacientes diagnosticados con dependencia de alcohol etílico tienen
5 síntomas concurrentes de ansiedad y/o depresión, o esquizofrenia. Los tratamientos actuales descritos anteriormente no proporcionan beneficios para estos síntomas co-patológicos que pueden jugar un papel en una recaída del trastorno de uso de alcohol etílico posterior. La presente invención proporciona
10 para tal, un agente que permitirá al paciente abstenerse o reducir su fuerte consumo de alcohol etílico y aliviar síntomas simultáneos de ansiedad y/o depresión o esquizofrenia.

La naltrexona es un receptor μ que prefiere el antagonista del receptor opioide que tiene actividad
15 antagonista en cada uno de los tres receptores opioides, μ , kappa y delta. Clínicamente, la naltrexona ha mostrado eficacia en mantener la abstinencia de alcohol etílico y reducir el deseo de alcohol etílico. Sin embargo, la naltrexona puede causar hepatotoxicidad en dosis que excedan
20 50 mg por día y se requiere una vigilancia adecuada. Esta hepatotoxicidad es particularmente concerniente en una población de pacientes con mayor susceptibilidad a lesión hepática debido al uso de alcohol etílico.

Dependiendo de las condiciones experimentales, la
25 activación selectiva de receptores de opioide kappa ha

65

demostrado ya sea que aumenta o disminuye el consumo de alcohol etílico; las discrepancias en la literatura se pueden relacionar con efectos farmacológicos adicionales (por ejemplo, distrofia y trastornos cognitivos) de agonistas kappa. Por otro lado, el antagonismo del receptor kappa farmacológico selectivo o eliminación genética de receptores kappa ha mostrado disminuir la autoadministración de alcohol etílico en modelos animales de alcoholismo. Esto sugiere un agente farmacéutico que es un antagonista selectivo para los receptores de opioide kappa contra mu y delta que podría llenar una importante necesidad en la terapia del trastorno de uso de alcohol etílico.

Hay una necesidad para un agente farmacéutico en terapia del trastorno de uso de alcohol etílico que ponga en evidencia la selectividad del antagonista del receptor opioide kappa. También hay una necesidad de un agente farmacéutico que mejore los resultados en uno o más de: número de días de abstinencia en una base por mes; número de días de bebida fuerte en una base por mes; y número de tragos por día de bebida sobre una base de un mes. Hay una necesidad adicional en terapia del trastorno de uso de alcohol etílico para un agente que demuestre eficacia para uno o ambos de ansiedad y depresión o esquizofrenia que son frecuentemente condiciones co-patológicas independientes en pacientes con trastorno de uso de alcohol etílico.

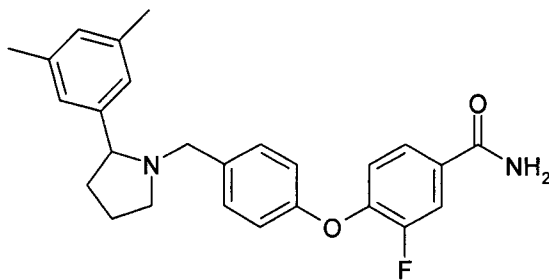
66

Se han descrito antagonistas del receptor opioide, tales como aquellos compuestos en WO 2004/026305.

El compuesto descrito en la presente es un antagonista del receptor opioide kappa. Estas propiedades del compuesto lo hacen
5 adecuado como un agente terapéutico para facilitar la abstinencia en el trastorno de uso de alcohol etílico tal como reducir la cantidad de alcohol etílico usado en cada sesión de bebida durante un periodo de tiempo definido; reducir la frecuencia de días de uso de alcohol etílico durante un periodo
10 de tiempo definido; mantener la cantidad y/o frecuencia disminuida de uso durante un periodo de tiempo definido; o abstinencia del consumo de alcohol etílico durante un periodo de tiempo definido. Las propiedades del compuesto como se muestra en modelos de animal pequeño lo hacen adecuado para tratar
15 trastornos de ansiedad y/o depresión o esquizofrenia en pacientes que tienen tal trastorno, o como un trastorno copatológico independiente en pacientes que tienen también trastorno de uso de alcohol etílico.

Un aspecto de la presente invención proporciona:

20

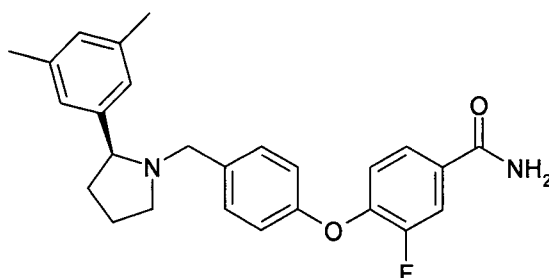


2

3-Fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un segundo aspecto de la presente invención proporciona:

5



10 (S)-3-Fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un tercer aspecto de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende 3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un cuarto aspecto de la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

66

Un quinto aspecto de la presente invención proporciona un método de antagonizar selectivamente receptores del opioide kappa en un paciente que necesita del mismo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva
5 de (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

Un sexto aspecto de la presente invención proporciona un método para tratar trastorno de uso de alcohol etílico en un
10 paciente que necesita del mismo, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

15 Un séptimo aspecto de la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno de ansiedad seleccionado de trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, fobia específica, y trastorno por tensión postraumático en un paciente que
20 necesita del mismo, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

Un octavo aspecto de la presente invención proporciona
25 un método para tratar un trastorno de ansiedad seleccionado

de trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, fobia específica, y trastorno por tensión postraumático y trastorno de uso de alcohol etílico en un paciente que necesita del mismo el cual
5 comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

Un noveno aspecto de la presente invención proporciona
10 un método para tratar una afección depresiva seleccionada de depresión grave, distimia y trastorno bipolar en un paciente que necesita del mismo, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o
15 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

Un décimo aspecto de la presente invención proporciona un método para tratar una afección depresiva seleccionada de depresión grave, distimia y trastorno bipolar, y trastorno de uso de alcohol etílico en un paciente que necesita del mismo,
20 el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

Un décimo primero aspecto de la presente invención
25 proporciona un método para tratar un trastorno de ansiedad

20

seleccionado de trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, fobia específica, y trastorno por tensión postraumático y una afección depresiva seleccionada de depresión grave, distimia
5 y trastorno bipolar, en un paciente que necesita del mismo, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetil-fenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

10 Un décimo segundo aspecto de la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno de ansiedad seleccionado de trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, fobia específica, y trastorno por tensión postraumático y una
15 afección depresiva seleccionada de depresión grave, distimia y trastorno bipolar y trastorno de uso de alcohol etílico en un paciente que necesita del mismo, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetil-fenil)pirrolidin-1-il-
20 metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

Un décimo tercero aspecto de la presente invención proporciona un método para tratar esquizofrenia en un paciente que necesita del mismo, el cual comprende
25 administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (S)-3-

1

fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

Un décimo cuarto aspecto de la presente invención
5 proporciona un método para tratar esquizofrenia, y trastorno de uso de alcohol etílico en un paciente que necesita del mismo, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una
10 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

Un décimo quinto aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de 3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida o (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable
15 del mismo, para uso en la terapia.

Un décimo sexto aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de 3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida o (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable
20 del mismo, para el uso en el tratamiento de trastorno de uso de alcohol etílico.

Un décimo séptimo aspecto de la presente invención
25 proporciona un compuesto de 3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-

22

dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida o (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento de:

5 a) un trastorno de ansiedad seleccionado de trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, fobia específica, y trastorno por tensión postraumático; o

b) una afección depresiva seleccionada de depresión grave, distimia y trastorno bipolar; o

c) un trastorno de ansiedad seleccionado de a) y una afección depresiva seleccionada de b); o

d) trastorno de uso de alcohol etílico y un trastorno de ansiedad seleccionado de a); o

15 e) trastorno de uso de alcohol etílico y una afección depresiva seleccionada de b); o

f) trastorno de uso de alcohol etílico y un trastorno de ansiedad seleccionado de a) y una afección depresiva seleccionada de b); o

20 g) esquizofrenia; o

h) trastorno de uso de alcohol etílico y esquizofrenia.

Un décimo octavo aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de 3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida o (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-

25

metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastorno de uso de alcohol etílico.

Un décimo noveno aspecto de la presente invención
5 proporciona el uso de un compuesto de 3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida o (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el
10 tratamiento de:

- a) un trastorno de ansiedad seleccionado de trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, fobia específica, y trastorno por tensión postraumático; o
- 15 b) una afección depresiva seleccionada de depresión grave, distimia y trastorno bipolar; o
- c) un trastorno de ansiedad seleccionado de a) y una afección depresiva seleccionada de b); o
- d) trastorno de uso de alcohol etílico y un trastorno de
20 ansiedad seleccionado de a); o
- e) trastorno de uso de alcohol etílico y una afección depresiva seleccionada de b); o
- f) trastorno de uso de alcohol etílico y un trastorno de
ansiedad seleccionado de a) y una afección depresiva
25 seleccionada de b); o

24

g) esquizofrenia; o

h) trastorno de uso de alcohol etílico y esquizofrenia.

Un vigésimo aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad
5 terapéuticamente efectiva de (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de reabsorción de norepinefrina tricíclica de amina terciaria seleccionado de
10 amitriptilina, clomipramina, doxepin, imipramina y (+)-trimipramina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. Un modalidad preferida de esta composición comprende (S)-3-fluoro-4-[4-[2-
15 (3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, e imipramina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un vigésimo primer aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de (S)-3-fluoro-4-[4-[2-
20 (3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de reabsorción de norepinefrina tricíclica de amina terciaria seleccionado de amitriptilina, clomipramina, doxepin, imipramina y (+)-trimipramina, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de:

- a) trastorno de uso de alcohol etílico; o
- b) una afección depresiva seleccionada de depresión grave, distimia y trastorno bipolar; o

c) trastorno de uso de alcohol etílico y una afección depresiva seleccionada de b). Un modalidad preferida de este aspecto de la presente invención comprende (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida,

- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, e
- imipramina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El antagonismo del receptor opioide kappa selectivo se ha mostrado que reduce la autoadministración de alcohol etílico inducido por dependencia en ratas Wistar dependientes de alcohol etílico mientras los animales no dependientes no fueron afectados, Walker and Koob, Neuropsychopharmacology, publicación adelantada en línea, 2 de mayo 2007, páginas 1-10. Similarmente, los ratones carentes del gen que produce el receptor opioide kappa o la preprodinorfina de precursor de ligando endógeno, beben significativamente menos alcohol que los ratones de tipo silvestre (Kovacs et al., Alcohol: Clin & Exp. Res. 2005, 29: 730-739; Blednov et al., Alcohol 2006, 40: 73-86).

Se ha establecido que hay una relación entre trastorno de uso de alcohol etílico y trastornos de ansiedad y/o

depresión, como condiciones co-patológicas independientes, en los mismos pacientes. Arch. Gen. Psychiatry, 61, 807-816 (2004). Esta asociación apunta a la deseabilidad de tratar tanto el trastorno de uso de alcohol etílico y los trastornos
5 ansiedad co-patológica independiente y/o depresión en pacientes con un agente farmacéutico activo sencillo. También se ha establecido que existe una relación entre el trastorno de uso de alcohol etílico y esquizofrenia, como condiciones co-patológicas independientes en los mismos pacientes. Gregg
10 et al., Clinical Psychology Review, 27, 494-510 (2007). Esta asociación apunta a la deseabilidad de tratar tanto el trastorno de uso de alcohol etílico como la esquizofrenia co-patológica independiente en pacientes con un agente farmacéutico activo sencillo.

15 El trastorno de uso de alcohol etílico es un grupo de síntomas cognitivos, de comportamiento y fisiológicos que demuestran que hay un uso continuo de la sustancia a pesar de problemas importantes relacionados con el uso. Hay un patrón de autoadministración repetida que resulta en
20 tolerancia, abstinencia y comportamiento de toma de sustancia compulsivo. Los problemas relacionados al trastorno de uso de alcohol etílico son variados. Puede haber un fracaso para cubrir las obligaciones de mayor importancia, uso repetido en las situaciones en las cuales es físicamente
25 peligroso, múltiples problemas legales, y problemas sociales

77

e interpersonales que se repiten. Estos problemas se presentan repetidamente durante el mismo periodo de 12 meses.

La tolerancia es la necesidad de cantidades incrementadas de alcohol etílico para alcanzar el efecto deseado, o un efecto disminuido con uso continuo de la misma cantidad de alcohol etílico.

Generalmente, la abstinencia es un cambio de comportamiento, que tiene componentes fisiológicos y cognitivos, que se presentan cuando concentraciones de sangre o tejido de alcohol etílico se reducen en un individuo que había mantenido un uso fuerte y prolongado de alcohol etílico. Después de desarrollar síntomas de abstinencia, un individuo es probable que consuma alcohol etílico para aliviar o evitar esos síntomas.

Como se usa en la presente, el término "paciente" significa mamífero; "mamífero" significa la clase perteneciente a los mamíferos de vertebrados mayores; y el término "mamífero" incluye, pero no se limita a, un humano.

El trastorno de uso de alcohol etílico incluye abuso de alcohol etílico y dependencia de alcohol etílico; el término dependencia significa una manifestación psicológica y/o fisiológica de la dependencia al alcohol etílico. En particular, el término "trastornos de uso de alcohol etílico" incluye trastornos de abstinencia tales como abstinencia de alcohol etílico con o sin alteraciones en la percepción y

delirio por abstinencia de alcohol etílico. Ver DSM-IV-TR.,
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.
Revisado, 4ta Ed., Revisión del Texto (2000). También, la
International Classification of Diseases, Décima Revisión,
5 (ICD-10) y actualizaciones que proporcionan clasificación
para muchos de los trastornos descritos en la presente. El
experto en la técnica reconocerá que hay nomenclaturas
alternativas y sistemas de clasificación para los trastornos
descritos en la presente y aquellos descritos en el DMS-IV-TR
10 y ICD-10, y tal terminología y sistemas de clasificación
evolucionan con el progreso científico médico.

Como se usa en la presente, el término "cantidad
terapéuticamente efectiva" es sinónimo de "dosis
terapéuticamente efectiva" y significa una cantidad del
15 compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable que es
suficiente en una o más administraciones para tratar
trastornos en uso de alcohol etílico, un trastorno de
ansiedad como se describe anteriormente, una afección
depresiva como se describe anteriormente, una combinación de
20 trastorno de uso de alcohol etílico y uno o ambos de un
trastorno de ansiedad y una afección depresiva,
esquizofrenia, o una combinación de trastorno de uso de
alcohol etílico y esquizofrenia.

El término "tratamiento" y "tratar" como se usa en la
25 presente significa el manejo y cuidado de un paciente para el

7d

propósito de disminuir o discontinuar la autoadministración y uso de alcohol etílico. El término se pretende que incluya el espectro completo de la intervención para el trastorno de uso de alcohol etílico del cual el paciente padece, tal como la

5 administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retardar el progreso del trastorno de uso de alcohol etílico y para reducir la cantidad de alcohol etílico consumido por día de bebida en una base de un mes o días de uso intenso en una base por mes, o ambos. El manejo y

10 cuidado de un paciente para el propósito de combatir el trastorno de uso de alcohol etílico incluye la administración del compuesto activo para inhibir el inicio fisiológico o psicológico de síntomas para la reanudación de uso, uso continuo o uso aumentado. El paciente a ser tratado es

15 preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano. El término "tratamiento" y "tratar" como se usa en la presente también significa la administración y cuidado de un paciente para un trastorno de ansiedad seleccionado de trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia social,

20 trastorno de ansiedad generalizada, fobia específica y trastorno de tensión post-traumática; una afección depresiva seleccionada de depresión grave, distimia y trastorno bipolar; o ambos; esquizofrenia, y puede además incluir trastorno de uso de alcohol etílico en el paciente.

El término se pretende que incluya el espectro completo de intervención para los trastornos de los cuales el paciente está padeciendo, tal como administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, y para retardar
5 el progreso del trastorno. El paciente a ser tratado es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

El espectro de alcohol etílico usa rangos desde ninguno (abstinencia) hasta uso de bajo riesgo; luego uso no saludable (excesivo) el cual abarca uso riesgoso y problema
10 de uso; a trastornos de uso de alcohol etílico que incluyen abuso de alcohol etílico y dependencia de alcohol etílico. El consumo de alcohol etílico es excesivo cuando causa o eleva el riesgo de problemas relacionados con alcohol etílico o complica el manejo de otros problemas de salud. Se debería
15 apreciar que beber más fuerte (días de bebida fuertes por mes, cantidad consumida por día de bebida durante un mes, o ambos) se correlaciona con consecuencias adversas incrementadas para el paciente y umbrales más altos en el espectro de uso de alcohol etílico hasta que el patrón
20 alcanza etapas definitivas de estados de enfermedad de alcohol etílico (abuso de alcohol etílico y dependencia de alcohol etílico). En los Estados Unidos de América, los hombres que beben cinco o más bebidas estándar en un día (o quince o más por semana) y mujeres que beben cuatro o más en
25 un día (u ocho o más por semana) están en riesgo de problemas

4

relacionados con alcohol etílico (esto es, uso riesgoso). En Europa, hombres que beben 4 unidades (32 g) por día y mujeres que beben 3 unidades (24 g) por día están en riesgo de problemas relacionados con alcohol etílico (uso riesgoso).

5 Las respuestas individuales al alcohol etílico varían, sin embargo, y el consumo de alcohol etílico en un nivel de uso riesgoso puede ser un problema que requiere tratamiento que depende de muchos factores, tales como edad, condiciones co-existent, y uso de medicamentos.

10 Una bebida estándar en los Estados Unidos de América es cualquier bebida que contiene alrededor de catorce gramos de alcohol etílico puro (alrededor de 0.6 onzas líquidas (0.01 lts) o 1.2 cucharadas). Los equivalentes de bebida estándar son: 12 oz. (0.35 lts) de cerveza o bebida alcohólica ligera
15 (cooler); 8-9 oz. (0.23-0.26 lts) de licor de malta; 5 oz. (0.14 lts) de vino de mesa; 3-4 oz. (0.08-0.11 lts) de vino alcoholizado (tal como jerez u oporto); 2-3 oz. (0.05-0.08 lts) de cordial, licor o aperitivo; 1.5 oz. (0.04 lts) de brandy (una copa sencilla); y 1.5 oz. (0.04 lts) de bebidas
20 espirituosas (una copa sencilla de ginebra, vodka, whisky, de 80 grados etc.). Estos son aproximados, ya que diferentes marcas y tipos de bebidas varían en su contenido de alcohol etílico actual. En Europa, una unidad es una bebida estándar y comprende media pinta de cerveza fuerte ordinaria; una
25 medida sencilla de bebidas espirituosas; y una copa estándar

82

de vino. Como con las medidas de los Estados Unidos de América, estas son aproximadas ya que diferentes marcas y tipos de bebidas varían en su contenido de alcohol etílico actual.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la presente invención y la metodología común para prepararlas son bien conocidas en la técnica. Ver, por ejemplo, P. Stahl, et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et
10 al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, enero de 1977.

El término "formulación", como en formulación farmacéutica, o "composición farmacéutica" se pretende que abarque un producto que comprende (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-
15 dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o en mezcla con su enantiómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y los ingredientes inertes que hacen el portador. En consecuencia, las formulaciones farmacéuticas abarcan
20 cualquier composición hecha al mezclar (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en mezcla con su enantiómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, diluyente y/o excipiente
25 farmacéutico.

83

Las composiciones de la presente invención que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de reabsorción de norepinefrina tricíclica de amina terciaria seleccionada de amitriptilina, clomipramina, doxepin, imipramina y (+)-trimipramina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden convenientemente administrarse en una composición farmacéutica que contiene los componentes activos en combinación con un portador, diluyente y/o excipiente adecuado (farmacéuticamente aceptable). Tales composiciones farmacéuticas se pueden preparar por métodos y contener un portador, diluyente y/o excipientes que son bien conocidos en la técnica. Un compendio generalmente reconocido de tales métodos e ingredientes es Remington: The Science and Practice of Pharmacy Mack Publishing Co., 19th Ed., 1995). Las composiciones se pueden administrar parenteralmente (por ejemplo, por vía intravenosa) u oralmente. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que un nivel de dosificación efectivo se proporcionará para cada ingrediente activo.

Se entenderá que el compuesto de la presente invención existe como un estereoisómero. Como se usa en la presente,

84

las referencias al compuesto de la presente invención son un medio que también incluye mezclas racémicas del mismo. En la presente, las designaciones Cahn-Ingold-Prelog de (R)- y (S)- se usan para referirse a isómeros específicos. Los
5 estereoisómeros específicos se pueden preparar por síntesis estereoespecífica usando materiales de partida enantioméricamente puros o enriquecidos. Los estereoisómeros específicos de cualesquiera de los materiales de partida o compuestos se pueden resolver por técnicas bien conocidas en
10 el arte, tales como aquellas encontradas en Stereochemistry of Organic Compounds, E.I. Eliel and S.H. Wilen (Wiley 1994) and Enantiomers, Racemates, and Resolutions, J., Jacques, A. Collet, and S. H. Wilen (Wiley 1991), incluyendo cromatografía en fases quirales estacionarias, resoluciones
15 enzimáticas, o cristalización fraccional o cromatografía de diaestereómeros formada para tal propósito, tal como sales diaestereoméricas. Donde un compuesto quiral se resuelve en sus isómeros, pero las configuraciones absolutas o rotaciones ópticas no se determinan, los isómeros se designan
20 arbitrariamente como isómero 1, isómero 2, etc. Aunque todas las mezclas que contienen el compuesto de la presente invención se contemplan dentro de la presente invención, la modalidad preferida es un enantiómero sencillo.

Los compuestos empleados como materiales de partida
25 iniciales en la síntesis del compuesto de la presente

invención son bien conocidos y, en la medida en que no están
comercialmente disponibles, se sintetizan fácilmente usando
referencias específicas proporcionadas, por procedimientos
estándar comúnmente empleados por aquellos de experiencia
5 ordinaria en la técnica o se encuentran en textos de
referencia generales.

Los ejemplos de procedimientos y métodos conocidos
incluyen aquellos descritos en los textos de referencia
generales tal como Comprehensive Organic Transformations, VCH
10 Publishers Inc, 1989; Compendium of Organic Synthetic
Methods, Volúmenes 1-10, 1974-2002, Wiley Interscience;
Advanced Organic Chemistry, Reactions Mechanisms, and
Structure, 5ta Edición, Michael B. Smith and Jerry March,
Wiley Interscience, 2001; Advanced Organic Chemistry, 4ta
15 Edición, Parte B, Reactions and Synthesis, Francis A. Carey
and Richard J. Sundberg, Kluwer Academic / Plenum Publishers,
2000, etc., y referencias citadas en la presente.

Los inhibidores de reabsorción de norepinefrina
tricíclicos de amina terciaria amitriptilina, clomipramina,
20 doxepin e imipramina están comercialmente disponibles como
sales de clorhidrato. El compuesto (+)-trimipramina está
comercialmente disponible como una sal de maleato. La
preparación de sales farmacéuticamente aceptables
alternativas de la forma de sal comercialmente disponible es

por procedimientos estándares comúnmente empleados por aquellos expertos en la técnica.

Como se usa en la presente, "equiv" se refiere a equivalentes; "mg" se refiere a miligramos; "g" se refiere a gramos; "kg" se refiere a kilogramo; "mmol" se refiere a milimoles; "mL" se refiere a mililitros; "µm" se refiere a micrómetro; "cm" se refiere a centímetro; "L" se refiere a litros; "°C" se refiere a grados Celsius; "M" se refiere a molar; "Å" se refiere a Angstroms, "h" se refiere a hora u horas; "v/v" se refiere al término "por volumen" para describir la concentración de una sustancia en una mezcla o solución; "DMA" se refiere a dimetilacetamida; "DCE" se refiere a dicloroetano; "AcOH" se refiere a ácido acético; "DCM" se refiere a diclorometano; "EtOH" se refiere a alcohol etílico; "EM" se refiere a espectro de masa; "APCI" se refiere a ionización química de presión atmosférica; "API" se refiere a ionización de presión atmosférica; "EIC" se refiere a cromatografía de extracción de iones; "t_R" se refiere a tiempo de retención; el término "exceso enantiomérico" o "ee" se refiere al porcentaje por el cual un enantiómero, E₁, es en exceso en una mezcla de los dos enantiómeros, E₁ plus E₂, tal que $\{(E_1 - E_2) / (E_1 + E_2)\} \times 100 = \%ee$; "DTT" se refiere a ditiotreitól o reactivo de Cleland; "HEPES" se refiere a N-(2-hidroxietil)piperazina-N'-(ácido 2-etansulfónico); "EDTA" se refiere a ácido etilen diamina tetraacético; "GTP" se

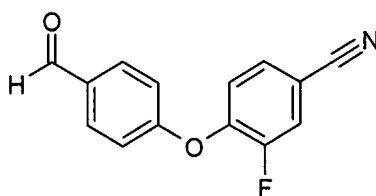
82

refiere a guanosina 5'-trifosfato; "GDP" se refiere a guanosina 5'-difosfato; "MTEP" se refiere a 3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)etinil]piridina; "sc" se refiere a subcutánea; "ip" se refiere a intraperitoneal; "po" se refiere a per os (oral); "i.v." se refiere a intravenosamente.

Preparación del Intermediario 1

3-Fluoro-4-(4-formil-fenoxi)-benzonitrilo

10



15

20

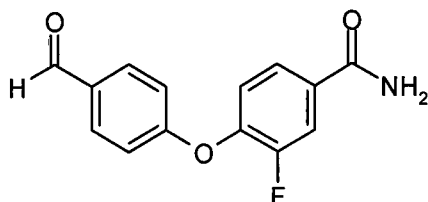
Agitar una mezcla de 4-hidroxi-benzaldehído (50 g, 1.00 equiv, 409.4 mmol) y 3,4-difluoro-benzonitrilo (56.96 g, 1.00 equiv) en DMA (750 mL) a 23°C hasta que se disolvió completamente. Agregar carbonato de potasio (1.5 equiv, 84.88 g) y calentar la mezcla a 100°C durante 3 h. Enfriar a temperatura ambiente. Vaciar la mezcla de reacción sobre H₂O-hielo (1.5 L). Filtrar el sólido sobre papel filtro, lavar el sólido con agua dos veces, y secar bajo presión reducida para obtener Intermediario 1. (82.40 g, 83% de rendimiento). EM (APCI): (M⁺-1) 240.0

25

88

Preparación del Intermediario 2

3-Fluoro-4-(4-formil-fenoxi)-benzamida



5

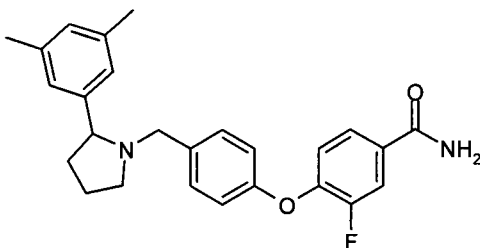
A una solución agitada de 3-fluoro-4-(4-formil-fenoxi)-benzonitrilo (17.72 g, 1.00 equiv; 73.460 mmol) en sulfóxido de dimetilo (75 mL), agregar carbonato de potasio (0.5 equiv, 5.08 g). Enfriar la mezcla a 10°C y agregar peróxido de hidrógeno (35% en agua, 7.4 mL, 1.05 equiv) gota a gota, manteniendo la temperatura interna bajo 40°C. Después de la adición, agitar la mezcla de reacción durante 3 h. Vaciar la mezcla sobre H₂O-hielo (300 mL). Filtrar el sólido sobre papel filtro, lavar el sólido con agua dos veces, y secar bajo presión reducida para obtener el Intermediario 2. (17.30 g, 91% de rendimiento). EM (APCI): (M⁺+1) 260.1

15

Ejemplo 1

20

4-{4-[2-(3,5-Dimetil-fenil)-pirrolidin-1-ilmetil]-fenoxi}-3-fluoro-benzamida



25

9

Parte 1 - 4-{4-[2-(3,5-Dimetil-fenil)-pirrolidin-1-ilmetil]-fenoxi}-3-fluoro-benzamida racémica

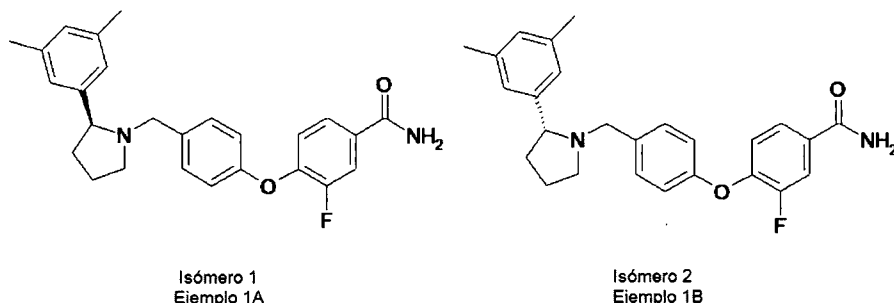
Agregar una solución de 3-fluoro-4-(4-formil-fenoxi)-benzamida en DCE: AcOH, 25:2 (100 mg, 1 eq en 6.7 mL, 0.06 M) a 2-(3,5-dimetil-fenil)-pirrolidina (70 mg, 0.4 mmol, 1 eq) en un tubo sellado. Agitar orbitalmente la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. Agregar triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 eq; 127 mg) en dos porciones. Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 10 h. Eliminar el solvente bajo una corriente de gas N₂ a 40°C durante la noche. Disolver la mezcla de reacción cruda en DCM y adsorber en Stratta-NH₂® (55 micrones, 70Å) Phenomenex, Inc., 411 Madrid Avenue, Torrance, California, 90501-1430, U.S.A. Purificar por cromatografía instantánea en cartucho SiO₂ usando un gradiente de CHCl₃: EtOH: NH₄OH (97:3:0.3 hasta 88:12:1.2) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 60%) como una mezcla racémica. EM (EIC): (M+1) 419.

90

Parte 2

Isómeros 1 y 2 de 4-{4-[2-(3,5-Dimetil-fenil)-pirrolidin-1-ilmetil]-fenoxi}-3-fluoro-benzamida

5



Una mezcla racémica (40 mg) de los enantiómeros del
 10 ejemplo 1, Parte 1, se purifica por cromatografía quiral
 usando Quiralpak AD (250 mm X 4.6mm, 10µm) eluida con Hex-
 0.2% de DMEA/EtOH 90/10; Relación de flujo 1 ml/min; t_R =6.7
 min, para proporcionar el compuesto del isómero 1 (9.6 mg).
 Pureza (%) por CL/EM: 99%, ee(%) 98%; EM (EIC): (M+1) 419
 15 (refiriéndose en la presente como el ejemplo 1A). Un segundo
 enantiómero de elución (9.7 mg), t_R=12.9 min. se designa como
 el compuesto del isómero 2 (refiriéndose en la presente como
 el ejemplo 1B). Pureza (%) por CL/EM: 99%, ee(%) 98%;
 EM(EIC): (M+1) 419.

20 La configuración absoluta del isómero 1 (Ejemplo 1A) y
 el isómero 2 (Ejemplo 1B) se determinaron para ser,
 respectivamente, (S) y (R), usando el método Mosher bien
 conocido. Generalmente, este método involucra la derivación
 de un substrato quiral con los dos enantiómeros del ácido
 25 alfa-metoxi-alfa(trifluorometil)fenilacético del reactivo

al

quiral (MTPA), seguido por el análisis comparativo del espectro ^1H RMN de los diaestereómeros resultantes. También es posible determinar la configuración absoluta de las 2-fenilpirrolidinas por la multiplicidad de la señal H2. Si la configuración de la porción MTPA en la amida Mosher es (R) y la señal H2 es un doblete de los dobletes (uno de los acoplamientos es aproximadamente de dos veces más que el otro) la configuración absoluta de la amina bajo examen es (S). Si esta señal es una triplete aparente (ambos acoplamientos son similares) la configuración absoluta es (R). A la inversa, si la configuración del MTPA auxiliar es (S), el H2 aparece como un triplete en la (S)-2-fenilpirrolidina y como un doblete de los dobletes en la (R)-2-fenilpirrolidina. Además, los detalles están disponibles en P. Vidal, et al., Organic Letters, 9 (21), 4123-4126 (2007).

Como se describe anteriormente, una mezcla racémica de los enantiómeros se prepara y se separa en los Ejemplos 1A y 1B por cromatografía quiral. Un método preferido para preparar el Ejemplo 1A es la síntesis enantioselectiva usando una 2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidina enantioméricamente pura y seguido substancialmente por los procedimientos descritos arriba en el Ejemplo 1, Parte 1.

Como se señala arriba, el compuesto del Ejemplo 1A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un antagonista selectivo, o bloquea selectivamente el efecto de

✓

agonistas, en el receptor opioide kappa. Las características del compuesto del Ejemplo 1A son una o más de sus características estructurales y propiedades biológicas proporcionadas por aquellas características que incluyen la selectividad del receptor kappa (afinidad de enlace), actividad del receptor kappa (potencia antagónica), eficacia en reducir la ingesta de alcohol etílico en modelos de animales pequeños, biodisponibilidad en modelos de animales pequeños y tolerabilidad con respecto a los efectos colaterales indeseables en modelos de animales pequeños. Además, el compuesto del Ejemplo 1A pone en evidencia la actividad ansiolítica, antidepresiva y antipsicótica en ensayos de modelos animales pequeños.

Como se usa en la presente, la selectividad del receptor opioide kappa media la afinidad de enlace in vitro en el receptor kappa de menos de 1 nM y más particularmente menos de o igual a 0.6 nM.

En contraste, la afinidad de enlace in vitro en los receptores opioides mu y delta es de más de 5 nM y generalmente más de 8 nM.

También, como se usa en la presente, la potencia antagonista del receptor opioide kappa selectivo media el desplazamiento del enlace competitivo in vivo de un agonista conocido en menos de 6 nM y más particularmente menos de 3 nM.

93

En contraste, el desplazamiento del enlace competitivo in vitro de los agonistas del receptor mu y delta conocidos es más de 15 nM y generalmente más de 20 nM.

El compuesto de la presente invención se describe como un antagonista del receptor opioide kappa selectivo. Esta descripción se pretende que incluya tanto el "antagonista neutro" como "agonista inverso" dentro de su alcance. Un "antagonista neutro" es un ligando del receptor reversible sin actividad intrínseca. No influye la actividad basal propia del receptor (actividad del receptor constitutivo) y previene el enlace, en una manera competitiva, de un agonista (endógeno o no endógeno) al receptor. Un "agonista inverso" es un ligando con actividad intrínseca negativa. Este inhibe la actividad propia del receptor (actividad del receptor constitutiva) al cambiar el equilibrio de la conformación del receptor a su estado inactivo e inhibe el enlace de un agonista al receptor. En un ambiente de actividad del receptor constitutivo alto, un agonista inverso diferenciará a sí mismo de un antagonista neutro.

El compuesto del Ejemplo 1A o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es efectiva sobre un rango de dosis amplio en el tratamiento de trastornos del uso de alcohol etílico y en tratamiento de ansiedad y/o depresión o esquizofrenia co-patológica independiente que puede también presentarse. Por ejemplo, las dosificaciones

por día normalmente estarán dentro del rango de alrededor de 0.05 hasta alrededor de 50 mg/kg del peso corporal. En el tratamiento de los humanos adultos, el rango desde alrededor de 0.5 hasta alrededor de 50 mg/kg, en dosis sencillas o divididas es típico. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto actualmente administrada se determinará por un médico en la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la condición o condiciones de co-
patología a ser tratadas, la edad, peso y respuesta del
paciente individual, la severidad de los síntomas del
paciente y la ruta elegida de administración y por lo
tanto los rangos de dosis de arriba no se pretenden que
limiten el alcance. Se deberá entender que la cantidad del
compuesto administrado deberá estar dentro de un rango de
dosis que proporcione ocupación del receptor kappa central
selectiva y no bloquee apreciablemente los receptores del
opioide mu o delta, u otros. El compuesto puede
administrarse por una variedad de vías tales como vías
orales, transdérmicas, subcutáneas, sublinguales,
intranasales, intramusculares o intravenosas.

Como es bien conocido, la dosificación de cada
componente en un medicamento de dos componentes depende de
diversos factores tales como la potencia del compuesto
específico seleccionado, el modo de administración, la edad y
peso del paciente, la severidad de la condición a ser tratada

95

y similares. Esto se considera que está dentro de la experiencia del técnico y puede revisarse la literatura existente para determinar la dosificación óptima para el componente inhibidor de reabsorción de norepinefrina tricíclica de amina terciaria.

El promedio de dosificación para adulto diaria de los inhibidores de la reabsorción de norepinefrina son:

	Dosis amplia mg/día	Dosis usual mg/día
10 amitriptilina	25-300	100-200
clomipramina	25-250	100-200
doxepina	25-300	100-200
imipramina	25-300	100-200
(+)-trimipramina	25-300	75-200

15 Esas composiciones que contienen dos componentes activos, pueden administrarse en la misma forma física o concomitantemente de conformidad a las dosis descritas arriba. La dosificación para cada componente activo puede medirse separadamente y pueden darse como una dosis combinada

20 sencilla o se dan separadamente. Pueden darse en al mismo tiempo o diferente en cuanto ambas sean activas en el paciente en momento durante un periodo de 24 horas. La administración concomitante o concurrente significa que el paciente toma un fármaco dentro de alrededor de 5 minutos de

25 tomar el otro fármaco. Debido a que la meta es proporcionar

gb

liberación sintomática rápida al paciente, en la mayoría de los casos cuando el tratamiento se inicia los dos fármacos deberían administrarse al paciente cerca en tiempo y típicamente concomitantemente; posteriormente, la
5 programación de cada administración del fármaco puede ajustarse en cuanto ambos agentes estén activos en el paciente al mismo tiempo durante un periodo de 24 horas.

El criterio de la dependencia de alcohol etílico establecido en DSM-IV-TR es un patrón del uso de alcohol
10 etílico, que lleva al deterioro o aflicción clínicamente significativa como se manifiesta por al menos tres seleccionados del siguiente grupo, que se presentan en cualquier momento dentro del mismo periodo de doce meses: (1) tolerancia como se define por ya sea (a) una necesidad para
15 cantidades substancialmente incrementadas de alcohol etílico hasta alcanzar la intoxicación o el efecto deseado; o (b) efecto substancialmente disminuido con uso continuo de la misma cantidad de alcohol etílico; (2) abstinencia, como se demuestra por ya sea (a) el síndrome de abstinencia
20 característico para el alcohol etílico; o (b) la misma, o una sustancia cercanamente relacionada se toma para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia; (3) el alcohol etílico se toma frecuentemente en cantidades más grandes o durante un periodo más largo luego que cuando se intentó; (4) existe un
25 deseo persistente o esfuerzo infructuoso para reducir o

9

controlar el uso de alcohol etílico; (5) se gasta una gran cantidad de tiempo en actividades necesarias para obtener alcohol etílico, uso de alcohol etílico, o recuperación de sus efectos; (6) importancia social, actividades
5 ocupacionales o recreativas se dejan o se reducen debido al uso de alcohol etílico; y (7) el uso de alcohol etílico se continua a pesar de tener conocimiento de que tiene un problema físico o psicológico persistente o recurrente que es probable que sea causado o exacerbado por el alcohol etílico.

10 La dependencia del alcohol etílico puede estar dentro de la dependencia fisiológica; que es la prueba de que la tolerancia o abstinencia se presenta, o sin dependencia fisiológica, donde no hay evidencia de que la tolerancia o abstinencia se presenta. Sin embargo, se deberá entender que
15 la llamada "dependencia psicológica" puede ser el resultado de una abstinencia prolongada donde los síntomas físicos no se detectan fácilmente y a menudo se manifiestan como dolencias psicológicas tales como disforia o anhedonia.

La característica esencial del abuso de alcohol etílico
20 es un patrón inadaptado del uso de alcohol etílico manifestado por las consecuencias adversas recurrentes y significativas relacionadas con el uso repetido de alcohol etílico. Con objeto de cubrir criterios de abuso, el problema relacionado con alcohol etílico debería presentarse
25 repetidamente durante el mismo periodo de 12 meses o ser

96

persistente. Puede repetirse falla en obligaciones de papel principal, uso repetido en situaciones en la cuales es físicamente peligro, problemas legales múltiples, y problemas sociales recurrentes e interpersonales. Al contrario de los
5 criterios para la dependencia de alcohol etílico, el criterio del abuso de alcohol etílico no incluye tolerancia, abstinencia, o un patrón de uso compulsivo y en su lugar incluye solamente las consecuencias nocivas del uso repetitivo. Un diagnóstico de abuso de alcohol etílico es
10 anulado por el diagnóstico de dependencia de alcohol etílico si el patrón del individuo de uso de alcohol etílico siempre cumple el criterio de dependencia.

La información adicional y detalles con respecto al trastorno de uso de alcohol etílico que se trata por el
15 compuesto actual, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se encuentra en el DSM-IV-TR.

Los trastornos de ansiedad co-patológicos independientes tratados por el compuesto actual, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se seleccionan de trastorno de pánico,
20 trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, fobia específica, y trastornos de tensión post-traumática. Estos trastornos pueden tratarse solos o concomitantemente con el trastorno de uso de alcohol etílico en un paciente. Los trastornos de ansiedad
25 particulares contemplados como condiciones co-patológicas

99

tratables son como se definen en DSM IV TR, y se describe en United States Departement of Health and Human Services, National Institute of Mental Health, Publicación NIH No. 06-3879.

5 La información adicional y detalles con respecto a los trastornos de ansiedad descritos arriba y tratados por el compuesto actual, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se encuentran en DSM-IV-TR.

10 Las enfermedades de depresión co-patológicas independientes tratadas por el compuesto actual, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se seleccionan de depresión grave, distimia y trastorno bipolar. Estos trastornos pueden tratarse solos o concomitantemente con el trastorno de uso de alcohol etílico en un paciente. Las
15 enfermedades depresivas particulares contempladas como condiciones co-patológicas tratables por la presente invención son como se definen en DSM IV TR y se describen en United States Departement of Health and Human Services, National Institute of Mental Health, Publicación NIH No. 02-
20 3561.

La información y detalles adicionales con respecto a los trastornos de depresión descritos arriba y tratados por el compuesto actual, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se encuentran en DSM-IV-TR.

100

La esquizofrenia co-patológica independiente tratada por el compuesto actual, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluye los subtipos de paranoica, desorganizada, catatónica, no diferenciada y residual. Este trastorno puede
5 tratarse solo o concomitantemente con el trastorno de uso de alcohol etílico en un paciente. La esquizofrenia contemplada como una condición co-patológica tratable por la presente invención es como se define en DSM IV TR.

La información y detalles adicionales con respecto a la
10 esquizofrenia tratada por el compuesto actual, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se encuentran en DSM-IV-TR.

Como se nota previamente, un trastorno de ansiedad, como se describe arriba, una enfermedad de depresión, como se describe arriba, y trastorno de uso de alcohol etílico pueden
15 tratarse simultáneamente por el compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o la esquizofrenia como se describe arriba, y el trastorno de uso de alcohol etílico pueden tratarse simultáneamente por el
20 compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto del Ejemplo 1A se administra preferiblemente en conexión con y/o posterior a un programa de modificación del comportamiento y/o educacional para
25 aumentar la disminución en la frecuencia y/o cantidad de uso

101

o abstinencia del alcohol etílico. Los programas pueden ser más efectivos al enfocarse en los objetivos de la modificación del comportamiento y educacional, reduciendo la incidencia del no completado del programa.

- 5 Como se nota arriba, el compuesto del Ejemplo 1A es un antagonista selectivo del receptor del opioide kappa. La selectividad se demuestra en ensayos tanto in vitro como in vivo. Todos los experimentos ex vivo e in vivo se realizan de acuerdo a las políticas del Comité de Uso y Cuidado Animal de
- 10 Eli Lilly and Company, en cumplimiento con las guías aprobadas por la American Association for the Accreditation of Laboratory Animal Care.

Afinidad Kappa in vitro

15 **Ensayo de enlace a GTP- γ -S**

- Un formato del ensayo GTP- γ -S³⁵ con base en el ensayo de proximidad de escintilación (SPA, por sus siglas en inglés) se lleva a cabo substancialmente de acuerdo con los formatos del ensayo (Emmerson et al., J. Pharm Exp Ther. 278, 1121 (1996);
- 20 Horng et al., Society for Neuroscience Abstracts, 434.6 (2000)) y (DeLapp et al., JPET 289, 946 (1999)). Las membranas se vuelven a suspender en HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, y EDTA 1 mM. Se agregan cincuenta μ L de GTP- γ -[³⁵S], compuesto, suspensión de membrana (20

microgramos/pozo), y perlas SPA recubiertas con aglutinina de germen de trigo (WGA PVT SPA, GE Healthcare, 800 Centennial Avenue, Piscataway, NJ 08854) (1mg/pozo) a placas de ensayo de 96 pozos de fondo transparente. Se agrega GDP (200 μ M hasta

5 alcanzar una concentración final de 50 μ M por pozo) a la solución de membrana previo a la adición a las placas de ensayo. Las placas se sellan e incuban durante cuatro horas a temperatura ambiente luego se colocan en un refrigerador durante la noche para permitir que las perlas se asienten. La

10 estabilidad de señal a 4°C se determina para ser > 60 horas. Las placas se entibian hasta temperatura ambiente y se cuentan en un contador de escintilación Wallac MicroBeta® (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, 549 Albany Street, Boston, MA 02118 USA). Para ensayos antagonistas, los agonistas

15 específicos se agregan a las siguientes concentraciones: receptor de opioide mu (MOR) DAMGO ([D-Ala², N-Me-Phe⁴, Gly⁵-ol]-Encefalina, número de catálogo Sigma-Aldrich E7384) 1 micromolar; receptor de opioide delta (DOR) DPDPE ((D-Pen², D-Pen⁵)-encefalina, número de catálogo Bachem H-2905) 30 nM; y

20 receptor de opioide kappa (KOR) U69593 ((+)-(5 α , 7 α , 8 β)-N-metil-N-[7-(1-pirrolidinil)-1-oxaespiro[4.5]dec-8-il]-bencenacetamida, número de catálogo Sigma-Aldrich U103) 300 nM. Los valores Kb se determinan usando una modificación de la ecuación Cheng-Prusoff (ver Cheng and Prusoff, Biochem.

Pharmacol. 22, 3099 (1973)) como se reporta previamente (DeLapp et al., 1999). Para las evaluaciones $n > 1$, los valores promedio resumidos son un medio geométrico del número establecido de corridas ($n = 2$ ó 3) calculado como K_b media logarítmica = promedio ($K_{b1} + K_{b2} + K_{b3}$); $SE = STDEV (K_{b1} + K_{b2} + K_{b3}) / \sqrt{n}$ ($n = 2$ ó 3); K_b media geométrica (nM) = $10^{K_b \text{ media logarítmica}}$; $SEM = SE \times K_b \text{ media logarítmica } (nM) \times \ln(10)$.

10

Tabla 1
Antagonismo in vitro del receptor de opioide GTP-γ-S

		<u>Kb (nM)</u>		
<u>No. de ejemplo</u>		<u>hMu</u>	<u>hKappa</u>	<u>hDelta</u>
1 (racémico)		56.7 (n = 1)	5.43 (n = 1)	293 (n = 1)
15 1A (isómero 1)	40.1 (21.3, n = 3)	2.12 (1.06, n = 3)	264 (111, n = 3)	
1B (isómero 2)	69.6 (22.8, n = 2)	44.8 (14.7, n = 2)	220 (149, n = 2)	

Los valores K_i se determinan usando la ecuación Cheng y Prusoff, (supra), $K_i = EC_{50} / (1 + [ligando] / K_{dx})$ y se reportan a continuación en la Tabla 2. Para las evaluaciones $n > 1$, los valores promedio resumidos son una media geométrica del número establecido de corridas ($n = 2$ ó 3) calculada como K_i media logarítmica = promedio ($K_{i1} + K_{i2} + K_{i3}$); $SE = STDEV (K_{i1} + K_{i2} + K_{i3}) / \sqrt{n}$ ($n = 2$ ó 3); K_i media logarítmica (nM) = $10^{K_i \text{ media logarítmica}}$; $SEM = SE \times K_i \text{ media logarítmica } (nM) \times \ln(10)$. Estos datos

25

104

muestran que el compuesto del Ejemplo 1 (racémico) y particularmente el compuesto del Ejemplo 1A (isómero 1) son antagonistas del receptor de opioide potente selectivos para el receptor kappa con relación a los 5 receptores mu y delta.

Tabla 2

		<u>Enlace in vitro de</u> <u>Ki de Na⁺/GDP alto</u> <u>(nM)</u>	
<u>No. de ejemplo</u>	<u>Mu</u>	<u>Kappa</u>	<u>Delta</u>
1 (racémico)	12 (n = 1)	0.225 (n = 1)	170 (n = 1)
1A (isómero 1)	16.4 (8.25, n = 3)	0.597 (0.373, n = 3)	122 (38.6, n = 3)
1B (isómero 2)	101 (33.7, n = 2)	13.9 (0.293, n = 2)	165 (18.6, n = 2)

Estos datos muestran que el compuesto del Ejemplo 1 (racémico) y particularmente el compuesto del Ejemplo 1A (isómero 1) enlazan selectivamente al receptor de opioide kappa con relación a los receptores mu y delta.

Ocupación del receptor de opioide (RO) en el cerebro de ratas

Con objeto de pontear la potencia in vitro a la eficacia in vivo y para evaluar la ocupación del compuesto de la presente invención en receptores opioides, se emplea un modelo de rata in vivo para vigilar el RO opioide. En este ensayo, las microdosis de naltrexona (10 µg/kg) ((5α)-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-3,14-dihidromorfinan-6-ona),

105

naltriben (10 µg/kg) (17-(ciclopropilmetil)-6,7-didehidro-3,14b-dihidroxi-4,5α-epoxi-5,7-2',3'-benzo[b]furanomorfinano) y GR103545 (4-[(3,4-diclorofenil)acetil]-3-1[(1-pirrolidinil)metil]-1-piperazincarboxilato de (-)-(R)-metilo) 5 (1.5 µg/kg) se administran simultáneamente de manera intravenosa en una inyección sencilla y se usan como trazadores RO para receptores mu, delta y kappa, respectivamente. La administración de los tres trazadores permite entender la selectividad relativa de los subtipos del 10 receptor de opioide ocupados y el grado de ocupación del receptor que ocurre en cualquier subtipo específico en la eficiencia. En el RO, la distribución del trazador en varias regiones del cerebro se mide por CL/EM/EM (API 4000, MDS Sciex) proporcionando un método no radioactivo para detectar 15 las cantidades de trazador en el cerebro con alta sensibilidad. La ocupación del receptor luego se calcula como la diferencia en acumulación específica de trazador en animales tratados con un compuesto de la presente invención contra animales tratados con vehículo solo. En este método el 20 estriato (una región de la alta densidad del receptor de opioide mu, delta y kappa) se toma para la acumulación de trazador específico mientras que el cerebelo (una región del cerebro desprovista de los receptores de opioide) representa la acumulación de trazador no específica. La ocupación del

106

receptor se determina 90 minutos después de que una dosis oral sencilla de un compuesto de la presente invención o 5.5 hrs después de la administración para la evaluación de respuesta a la dosis. Los datos representan la media + SEM de la ocupación del receptor en 3-6 ratas por grupo de dosis con cada rata pesando aproximadamente 230 g.

Se tratan ratas Harlan Sprague Dawley macho con el compuesto del Ejemplo 1A de la presente invención usando una formulación oral de ácido láctico al 3%/agua en dosis de .03, .01, .3, 1, 3, 10 y 30 mg/kg. Los animales de prueba muestran un nivel dependiente de dosis de la ocupación del receptor kappa en el estriato 5.5 hrs después de la administración oral. El ED50 calculado para la ocupación del receptor kappa del compuesto del Ejemplo 1A de la presente invención fue 0.45 mg/kg. Consistente con los datos de enlace in vitro, el compuesto del Ejemplo 1A de la presente invención muestra alta selectividad para el receptor kappa del opioide in vivo, produciendo ocupación no importante de cualesquiera de los receptores mu o delta (medido en el estriato) en dosificaciones de hasta 30 mg/kg lo que significa que el ED50 en aquellos receptores es mayor que 30 mg/kg. Los niveles incrementados de la ocupación del receptor kappa se conducen por incrementos aproximadamente proporcionales en la exposición del plasma y cerebro del compuesto del Ejemplo 1A de la presente invención hasta una dosis de 30 mg/kg. Estos

10X

datos soportan que después de la administración oral el compuesto del Ejemplo 1A selectivamente se enlaza a receptores del opioide kappa en el cerebro de la rata con alta potencia.

5 Los niveles de exposición del compuesto del Ejemplo 1A en el estriato de la rata después de la administración se determinaron en las mismas muestras usadas para cuantificar el nivel de ocupación del receptor opioide. Los niveles del Ejemplo 1A se detectan por CL/EM/EM (API 4000, MDS Sciex) y
10 se cuantifican de una curva estándar del Ejemplo 1A preparada en el homogeneizado de cerebro de la rata.

Tabla 3
Niveles Cerebrales

15

Dosis oral mg/kg del Ejemplo 1A	ng/g de tejido del ejemplo 1A		
		SEM	n
30	265.67	46.25	3
10	171.47	78.53	3
3	39.20	8.67	3
1	19.63	11.05	3
20 .3	7.23	0.42	3
.1	15.30	7.29	3

La exposición de plasma del Ejemplo 1A de la presente invención en la rata después de la administración se
25 determina del plasma aislado de la sangre del tronco

108

recolectada al momento de la colección de tejido para la ocupación del receptor. Los niveles del compuesto del Ejemplo 1A se detectan por CL/EM/EM (API 4000, MDS Sciex) y se cuantifican de una curva estándar del Ejemplo 1A preparado en el vehículo tratado con plasma de rata.

Tabla 4
Niveles en Plasma

10	Dosis oral del Ejemplo 1A	ng/g del Ejemplo 1A		
			SEM	n
	30	106.03	22.22	3
	10	65.20	29.08	3
	3	15.43	3.54	3
	1	4.63	1.63	3
	.3	2.27	0.79	3
15	.1	1.17	0.47	3

Protocolo Rata P

Rata P con 12 hr de ingesta de alcohol etílico

Los animales de prueba son ratas que prefieren alcohol reproducidas selectivamente (P). Estas ratas consumen voluntariamente más de 5 g/kg de alcohol etílico por día y cumplen todos los criterios percibidos para un modelo animal de alcoholismo. Se logran contenidos de alcohol en la sangre que están entre 50-200% mg; el operante responderá para obtener alcohol etílico; consumen alcohol etílico para efectos farmacológicos y sin sabor, propiedades de olor o

109

calóricas; y desarrollan tolerancia metabólica y fisiológica y eventualmente dependencia con acceso al alcohol etílico crónico.

5 **Animales**

Las ratas P hembras se obtienen de una instalación de reproducción en el Centro Médico de la Universidad de Indiana en Indianapolis, IN, EUA. Las ratas se alojan individualmente en una instalación ambientalmente controlada y se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad por 12hr (luces apagadas a las 1500 horas).

Compuestos

Todos los fármacos se mezclan recién previo al uso y se administran en un volumen de 1 mL/kg. Los compuestos se solubilizan en agua estéril por la adición gota a gota de ácido láctico al 85%. A menos que se establezca de otra manera, los compuestos se administran p.o. previo al comienzo del ciclo de oscuridad usando un contrapeso, designado dentro del sujeto (n = 8 - 11 por experimento).

Procedimiento experimental

Después de una aclimatación a la colonia en el día 4, las ratas reciben acceso a la jaula para una botella de EtOH (10% v/v; Ancare, Bellmore, NY) además para la botella

110

estándar de agua. El acceso al agua y EtOH al 10%, así como a alimento de laboratorio estándar, están libremente disponibles. Una vez que las ratas alcanzan un nivel estable de ingesta diaria, la solución de EtOH se incrementa hasta 5 15% v/v. El consumo de EtOH y agua se vigilan durante aproximadamente 6 - 9 meses previo a la prueba de fármaco. La ingesta de alimento y fluido se miden por medio de transducción de fuerza con un sistema vigilado de bebida y alimentación controlada por PC (TSE Systems, Bad Homburg, 10 Alemania). El consumo de alimento, agua, y EtOH al 15% (v/v) se vigilaron continuamente durante 12 hrs después de la administración del fármaco o vehículo. Para algunos experimentos, se lleva a cabo la vigilancia continua durante 24 horas.

15 En 1 mg/kg y 3 mg/kg administrado oralmente, el compuesto del Ejemplo 1A disminuye la cantidad de alcohol etílico consumido ($p < 0.05$ contra vehículo).

Relación progresiva de rata P en respuesta al alcohol etílico

20 Esta prueba evalúa la motivación de trabajo para el acceso al alcohol etílico en ratas P después de la abstinencia de alcohol etílico. Este modelo animal simula deseo de alcohol etílico.

Las ratas P hembras (Indiana University Medical Center, 25 Indianapolis, IN, EUA) se alojaron en pares en una

instalación ambientalmente controlada y se mantienen en un ciclo luz/oscuridad 12 h (luces encendidas a las 0600 horas).

Los compuestos se solubilizan en agua estéril por la adición gota a gota de ácido láctico al 85%, mezclados recientemente previo al uso, y se administran en un volumen de 1 mL/kg. A menos que se establezca de otra manera, los compuestos se administran p.o. 60 min previo a la sesión de experimento. Las dosis se asignan usando un contrapeso, diseñado dentro del sujeto (n = 8 - 11 por experimento).

10 Con objeto de reducir evitar el alcohol etílico por novedad (EtOH), la botella de agua en la jaula se reemplaza con una botella que contiene EtOH al 15% (v/v; Ancare, Bellmore, NY) durante dos días previo al entrenamiento del operante. A lo largo del resto del experimento, las ratas se
15 les permite el acceso ad libitum al agua y alimento de laboratorio estándar en la jaula.

Se conducen sesiones de 60 min diarias en cámaras operantes de rata estándar, alojadas dentro de cámaras que atenúan el sonido (MED Associates, Inc., St. Albans, VT,
20 USA). Las barras de acero inoxidable con diámetro de 0.5 cm de la rejilla del piso de las cámaras operantes se colocan a aproximadamente 1.5 cm de separación. Dos palancas operantes replegables en cada cámara operante se ubican aproximadamente 15 cm arriba del piso de la rejilla y 13 cm de separación. Se
25 ubican huecos a lo largo en el espacio entre las palancas, a

112

través de las cuales un depósito de goteo (0.1 mL de capacidad) se eleva para administrar alcohol etílico contingente a la respuesta (EtOH al 15%, v/v). Durante una respuesta reforzada, una luz estimulante se ilumina durante
5 el acceso al depósito de goteo de 4 seg. La operación de las respuestas de estímulo y comportamiento se controlan y registran por computadora personal para análisis fuera de línea. Al final de cada sesión, todos los estímulos se vuelven apagar y las palancas se retiran.

10 Las ratas se entrenan para presionar una palanca para refuerzo de EtOH. Inicialmente, las respuestas en cualquier palanca se consideran respuestas correctas y se recompensan con refuerzos. El acceso al refuerzo se señala al iluminar una luz de estímulo arriba de la palanca en la cual se hace
15 la respuesta. Una vez que las ratas aprenden a presionar una palanca para obtener recompensa de EtOH, la contingencia de respuesta se cambia de manera que las respuestas hechas en una palanca (palanca activa) se refuerzan, usando un programa de relación fija (FR)-1 de
20 refuerzo, mientras que las respuestas en la otra palanca (inactiva) no se refuerzan. Durante un periodo de 3 - 4 semanas, la contingencia de respuesta se incrementa para FR-3, de tal manera que se requieren presionar 3 palancas para cada refuerzo. Una vez que un nivel estable de
25 respuesta se alcanza, la contingencia de respuesta se

113

cambia a un programa de relación progresiva de refuerzo. Para este procedimiento, el requisito de respuesta se incrementa lentamente a través de la sesión experimental de manera que las ratas trabajan progresivamente más duro para recibir la recompensa de EtOH. Específicamente, el requisito de respuesta se incrementa como sigue: todas las ratas comienzan en un programa FR-1 de refuerzo; después de tres refuerzos, el programa se incrementa a FR-2; después de tres refuerzos en tal nivel, el programa se incrementa a FR-4; después de tres refuerzos a FR-4, el programa se incrementa a FR-6; y así sucesivamente. Cada sesión se programa para durar un total de 60 min. La cantidad de EtOH que se consume (en mL y g/kg) se registra, así como el número de respuestas en las palancas activas e inactivas, y el punto de interrupción, el cual se define como el valor FR más alto alcanzado durante la sesión.

El compuesto del Ejemplo 1A se administra p.o. 60 min. antes de la prueba en 1, 3, y 10 mg/kg. El número de respuestas de palanca activa se reduce después de la administración de 10 mg/kg ($p < 0.05$ contra vehículo). La cantidad de alcohol etílico consumido y el punto de interrupción también se reducen en la dosis 10 mg/kg ($p < 0.05$ contra vehículo). Los datos prueban una reducción en la motivación para trabajar para el acceso al alcohol etílico a pesar de su historia operante extensiva para alcohol etílico.

114

Hipertermia inducida por tensión (en ratas)

La hipertermia es un fenómeno general que se ha demostrado de manera confiable en muchas especies en respuesta a la tensión, y es un componente de la respuesta de lucha o huida bien caracterizada. Esta prueba evalúa un compuesto de prueba como una medición de sus efectos ansiolíticos. El método convencional y mínimamente invasivo para analizar hipertermia inducida por tensión es medir la temperatura corporal, y el incremento inducido por tensión en la temperatura corporal, por medio de termómetro rectal. Este procedimiento implica la dosificación de los animales previo a la medición de la lectura de la temperatura corporal de la línea base (temperatura de línea base, T1). El manejo por el experimentador y la inserción de la sonda rectal produce un incremento moderado en la temperatura corporal en el punto más alto dentro de 10 - 15 minutos. Se registra una segunda medición de temperatura corporal (T2) 10 minutos después de la primera medición. El cambio en la temperatura corporal (T2 menos T1) se define como la respuesta hipertérmica inducida por tensión.

Se prueban ratas Fischer F-344 macho (Harlan, Indianapolis, IN, EUA) que pesan entre 275 - 350 g. Todos los animales se alojaron individualmente con alimento y agua automatizada disponible ad libitum, y se mantienen en un ciclo luz/oscuridad 12 h (luces prendidas a las 06:00). El

115

día antes de cada experimento, se retira el alimento de las jaulas de las ratas designadas para prueba, de manera que los animales ayunan durante aproximadamente 12-18 horas antes del experimento. Las ratas se transportan del cuarto de colonia en grupos de $n = 10$, a un cuarto de procedimiento para dosificación. Las ratas se dosifican p.o. en un volumen de dosis de 1 mL/kg con compuestos de prueba en el rango de 1, 3, y 10 mg/kg disueltos en agua estéril con la adición gota a gota de ácido láctico al 85%. Una solución del glutamato metabotrópico subtipo 5 (mGlu5) del antagonista 3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)tinil]piridina (MTEP) (10 mg/kg) disuelto en agua se usa como un control positivo. Inmediatamente después de la dosificación, las ratas regresan a su jaula, y el experimentador apaga las luces y las palancas del cuarto. El cuarto de dosificación (cuarto A) se oscurece por el resto del periodo de pretratamiento de 60 min.

Después del periodo de pretratamiento, las ratas se toman individualmente a un cuarto adyacente con luz de manera brillante (cuarto B) donde las temperaturas corporales de la línea base se determinan por inserción de la sonda rectal lubricada con aceite mineral. La temperatura corporal se evalúa usando un termómetro de microsonda Physitemp® BAT-12® con una sonda rectal para rata Physitemp® RET-2® (Physitemp Instruments Inc., 154 Huron Ave. Clifton, NJ 07013). La sonda se inserta aproximadamente 2 cm en el recto. Se mide la

temperatura corporal del núcleo (esto es la temperatura corporal de la línea base, T1, en grados C). La rata luego se vuelve a colocar en la jaula, y se mantiene en el cuarto B. Diez minutos después se registra una segunda medición de la temperatura corporal (T2). La diferencia entre la primera y segunda mediciones de temperatura corporal (T2 - T1) se usa como un índice de hipertermia inducida por tensión.

Se lleva a cabo un segundo estudio que evalúa una combinación del compuesto del Ejemplo 1A dosificado junto con una dosis de sub-umbral de clordiazepóxido (CDP).

Para el estudio de combinación de fármaco, el Ejemplo 1A (1, 3, y 10 mg/kg, po, pretratamiento de 60 min) se dosifica junto con el clordiazepóxido 1 mg/kg, po, vehículo agua, y 1 mg/kg clordiazepóxido se usa solo como el control positivo.

Estudio 1. El compuesto del Ejemplo 1A se administra p.o. 60 min. previo a la medición de la temperatura corporal del núcleo de la línea base en 1, 3, y 10 mg/kg. El compuesto produce una reducción dependiente de dosis, pero no importante, en la hipertermia inducida por tensión (T2 - T1). De manera importante, la temperatura corporal del núcleo de la línea base no se afecta. El compuesto de control positivo de manera importante reduce la hipertermia inducida por tensión ($p < 0.05$), sin afectar las temperaturas corporales de la línea base.

117

Estudio 2. El compuesto del Ejemplo 1A se administra p.o. en 1, 3, y 10 mg/kg, junto con 1 mg/kg de clordiazepóxido, 60 min. previo a la medición de la temperatura corporal del núcleo de la línea base. Los grupos
5 separados reciben ya sea 10 mg/kg del Ejemplo 1A solo o 1 mg/kg de clordiazepóxido solo (p.o., 60 min previo a la temperatura corporal de la línea base). El compuesto del Ejemplo 1A incrementa la eficacia de una dosis sub-umbral de clordiazepóxido para producir una reducción importante en la
10 hipertermia inducida por tensión ($p < 0.05$). De manera importante, la temperatura corporal del núcleo de la línea base no se afecta.

Estudio 1. Compuesto del Ejemplo 1A solo: Vehículo = 0.98 ± 0.10 ; 1 mg/kg del Ejemplo 1A = 0.84 ± 0.07 , 3 mg/kg
15 del Ejemplo 1A = 0.80 ± 0.10 ; 10 mg/kg del Ejemplo 1A = 0.75 ± 0.11 ; control MTEP = 0.42 ± 0.09 .

Estudio 2. Compuesto del Ejemplo 1A y clordiazepóxido: Vehículo = 0.86 ± 0.06 ; 1 mg/kg de CDP solo = 0.75 ± 0.06 ; 10 mg/kg del Ejemplo 1A solo = 0.74 ± 0.04 ; 1
20 mg/kg del Ejemplo 1A y CDP = 0.68 ± 0.06 ; 3 mg/kg del Ejemplo 1A y CDP = 0.70 ± 0.07 ; 10 mg/kg del Ejemplo 1A y CDP = 0.57 ± 0.07 .

Los datos de los Estudios 1 y 2 prueban que el compuesto del Ejemplo 1A, solo, tiene un efecto ansiolítico modesto.
25 Sin embargo, en combinación con una benzodiazepina, un efecto

118

ansiolítico más fuerte se observa con el compuesto del Ejemplo 1A en dosis más bajas. Estos datos sugieren el uso del compuesto del Ejemplo 1A solo, o como un tratamiento adyuvante con un agente ansiolítico de benzodiazepina para

5 trastornos de ansiedad.

Prueba de nado forzado en ratones

Esta prueba evalúa el efecto del compuesto de prueba en la movilidad de ratones como una medición de efecto

10 antidepresivo. A menos inmovilidad comparada con el vehículo, más pronunciado el efecto tipo antidepresivo.

Los ratones NIH-Swiss, machos (25-30 g) (Harlan Sprague-Dawley, Indianapolis, IN, EUA) se alojan en un vivero durante al menos una semana previo a usarse con agua y alimento de

15 roedores libremente disponible durante este periodo de aclimatación. Los animales se remueven del vivero al área de prueba en sus jaulas y se les permite adaptarse al nuevo ambiente durante al menos una hora antes de la prueba.

Los ratones se colocan en cilindros de plástico

20 transparentes (diámetro: 10 cm; altura: 25 cm) rellenos con 6 cm de agua (22-25°C) durante seis minutos. Se registra la duración de la inmovilidad durante los últimos cuatro minutos de los seis minutos del periodo de prueba. Un ratón se registra como inmóvil cuando flota inmóvil o hace solamente

119

aquellos movimientos necesarios para mantener la cabeza arriba del agua.

El compuesto de prueba se administra p.o. 1 hora previo a la prueba en 1.0 mg/kg, 3.0 mg/kg y 10.0 mg/kg, n de 8 por grupo en un vehículo de 5 ml de agua estéril y 30 ml de ácido láctico diluido (10x). La imipramina se evalúa como un control positivo, 15 mg/kg: p, 30 min. previo a la prueba n de 4. En 10.0 mg/kg, el compuesto del Ejemplo 1A demuestra actividad tipo antidepresiva ($p < 0.05$ contra vehículo, prueba Dunnett).

10 Un segundo estudio se lleva a cabo evaluando dosis de 1 y 3 mg/kg del compuesto del Ejemplo 1A solo y en combinación con 5 mg/kg de imipramina. La imipramina sola se evalúa en 5 y dosis de 15 mg/kg y un control de vehículo se incluye en el estudio. Para los estudios de combinación, el compuesto del
15 Ejemplo 1A se administra p.o. 30 minutos previo a la administración de imipramina i.p. y la prueba se inicia 30 minutos después de la administración de imipramina. Un n de 8 por grupo se evalúa para todos los grupos. Para las evaluaciones del compuesto del Ejemplo 1A solo, la prueba se
20 inicia 60 minutos después de la administración y la prueba de imipramina que solamente trata animales se inicia 30 minutos después de la administración. Una dosis de 3 mg/kg del compuesto del Ejemplo 1A y 5 mg/kg de imipramina fue substancialmente eficaz como una dosis de 15 mg/kg de la
25 imipramina sola y estadísticamente importante sobre cada uno

70

del control de vehículo, la imipramina de 5 mg/kg sola y 3 mg/kg del Ejemplo 1A solo. La dosis 1 mg/kg del compuesto del Ejemplo 1A y 5 mg/kg de imipramina también prueba estadísticamente efectos antidepresivos importantes sobre cada uno del control de vehículo, la imipramina 5 mg/kg sola y 1 mg/kg del Ejemplo 1A solo. Como en el estudio inicial, la imipramina 15 mg/kg demuestra estadísticamente efecto antidepresivo importante sobre el control de vehículo ($p < 0.05$, prueba Dunnett para todas las evaluaciones estadísticas).

10

Tabla 5

Efecto del Ejemplo 1A e imipramina en la inmovilidad en prueba de nado forzado en ratones

15	Tratamiento	Media (s)	SE	n
	Vehículo	183.90	11.23	8
	Ejemplo 1A - 1 mg/kg	151.53	10.59	8
	Ejemplo 1A - 3mg/kg	172.02	13.05	8
20	Imipramina 5 mg/kg	161.94	13.54	8
	Ejemplo 1A - 1 mg/kg e imipramina 5 mg/kg	90.93	12.35	8
	Ejemplo 1A - 3 mg/kg e imipramina 5 mg/kg	67.98	8.47	8
	Imipramina 15 mg/kg	61.70	11.20	8

Los datos del segundo estudio prueban un efecto de potenciación de actividad tipo antidepresiva cuando la

25

121

combinación de las dosis del Ejemplo 1A e imipramina se administran en dosificaciones que no prueban estadísticamente actividad importante cuando cada compuesto se administra solo.

5

Inhibición previa al pulso

La inhibición prepulso (PPI) del reflejo de sobresalto acústico se usa para evaluar las deficiencias del procesamiento de la información sensorial observadas en un número de condiciones neurológicas y psiquiátricas. Los pacientes esquizofrénicos muestran sincronización sensorial-motora reducida, la cual se refleja en una inhibición prepulso reducida (PPI) del reflejo de sobresalto. Esta inhibición reducida puede aliviarse (invertirse) por agentes antipsicóticos farmacéuticos. Ciertos compuestos farmacéuticos que inducen el inicio tipo sicótico (por ejemplo, agonistas de dopamina, antagonistas NMDA) también interrumpen (suprimen) la PPI y agentes farmacéuticos antipsicóticos pueden invertir estas deficiencias. La PPI representa un mecanismo para la sincronización o filtración de estímulo irrelevante o distraído y se define operacionalmente como la reducción en la respuesta de sobresalto producido por un estímulo de baja intensidad presentado antes de un estímulo inducido por sobresalto alta intensidad.

25

122

Métodos

Experimento 1: Inversión de (+)-(5 α ,7 α ,8 β)-N-Metil-N-[7-(1-pirrolidinil)-1-oxaespiro[4,5]dec-8-il]-benzenacetamida

5 (U69593, un agonista del receptor de opioide K selectivo) induce disrupción de PPI:

40 ratas macho Sprague Dawley, (Harlan, Indianapolis, IN), que pesan aproximadamente 250 gramos y se mantienen con alimento y agua ad libitum en la jaula, se dividen en cinco
10 grupos de ocho y se dosifican (por os) con vehículo, 0.1, 0.3 ó 1.0 mg/kg de compuesto del Ejemplo 1A una hora antes de la prueba. Cada rata se dosifica con ya sea 3 mg/kg U-69593 (por medio de inyección subcutánea) o vehículo quince minutos antes de la prueba.

15

Procedimiento de la inhibición prepulso: Después de un periodo de aclimatación de 5 minutos, se inicia la primera prueba de una sesión de 40 pruebas. Las primeras cinco pruebas consisten de ráfagas de sobresalto de 115 dB, las
20 35 pruebas restantes fueron una combinación pseudo-aleatoria previa de pruebas de pulso y de sobresalto. Las pruebas previas al pulso consisten de una ráfaga de sonido de 115 dB precedida por un prepulso de sonido de 65 dB. Las pruebas de sobresalto consisten de ráfagas de sonido de 115
25 dB. Además, existen cinco pruebas de control donde se

123

evalúa la respuesta de la línea base en el ruido de fondo de 60 dB.

El intervalo de la interprueba (ITI) varía desde 15 hasta 45 segundos y consiste de ruido de fondo de 60 dB. La
5 amplitud de sobresalto para cada prueba se mide por medio de acelerómetro (Hamilton Kinder, modelo SM100RP) donde la fuerza promedio en Newtons se registra durante un periodo de 120 milisegundos iniciando durante la presentación de los 40 milisegundos, estímulo de sobresalto de 115 dB para cada
10 prueba.

La inhibición para la reactividad de sobresalto se mide como un cambio de porcentaje de cada rata de la reactividad de sobresalto prepulso media para la reactividad de sobresalto de la línea base media. $[(\text{sobresalto de línea base media} - \text{sobresalto previo al pulso medio}) / \text{sobresalto de línea base media}] \times 100$.
15

El Ejemplo 1A se prepara como una solución en un vehículo de agua estéril con ácido láctico al 85% agregado gota a gota hasta que está soluble y se administra en 0.1,
20 0.3 y 1.0 mg/kg p.o. en un volumen de dosis de 1 ml/kg.

La U-69593 se prepara como una solución en un vehículo de agua estéril y se administra en 3.0 mg/kg subcutáneamente en un volumen de dosis de 1 ml/kg.

Los datos se analizan usando un ANOVA de una trayectoria
25 (Tratamiento), con prueba de comparación múltiple de Dunnett

124

para evaluar la importancia post hoc. Los análisis estadísticos se realizaron en GraphPad Prism v.4.03.

Experimento 2: Inversión de la disrupción inducida por morfina de PPI:

56 ratas Sprague Dawley macho, (Harlan, Indianapolis, IN), que pesan aproximadamente 250 gramos y se mantienen con alimento y agua ad libitum en la jaula, se dividen en cuatro grupos de 14 y se dosifican (por os) con ya sea 10 mg/kg o 30 mg/kg del Ejemplo 1A o vehículo una hora antes de la prueba y luego se dosifican con ya sea 20 mg/kg de morfina (por medio de inyección subcutánea) o vehículo quince minutos antes de la prueba.

El procedimiento de inhibición prepulso y la preparación del Ejemplo 1A son como se describen arriba.

La morfina se prepara como una solución en un vehículo de agua estéril y se administra en 20.0 mg/kg subcutáneamente en un volumen por dosis de 1 ml/kg.

Los datos se analizan usando un ANOVA de una trayectoria (Tratamiento), con prueba de comparación múltiple de Dunnett para después evaluar la importancia. Los análisis estadísticos se realizan en GraphPad Prism v.4.03.

125

Tabla 6

Resultados PPI del Experimento 1; Ejemplo 1A vs. U-69593

5

	Vehículo/ vehículo	Vehículo/ 3.0 mg/kg U-69593	Ejemplo 1A 0.1 mg/kg / U-69593 3.0 mg/kg	Ejemplo 1A 0.3 mg/kg / U-69593 3.0 mg/kg	Ejemplo 1A 1.0 mg/kg / U-69593 3.0 mg/kg
% de inhibición	41.36	29.60	25.88	66.71	61.05
	68.63	-24.89	31.40	71.91	59.31
	46.55	-20.28	29.86	33.74	30.08
	71.55	43	55.18	-1.75	52.23
	45.30	-10.05	22.97	52.00	24.91
	48.43	3.47	54.62	47.01	70.96
	40.55	43.66	31.90	0.52	55.10
	62.72	-3.46	9.79	42.14	71.68

10

Tabla 7

Resultados PPI del experimento 2; Ejemplo 1A contra morfina

15

	Vehículo/ vehículo	Vehículo/ morfina 20 mg/kg	Ejemplo 1A 10 mg/kg / morfina 20 mg/kg	Ejemplo 1A 30 mg/kg / morfina 20 mg/kg
% de inhibición	62.49	4.72	18.66	57.12
	59.02	50.03	63.46	41.32
	61.78	26.99	42.77	30.93
	11.92	-12.64	21.98	6.85
	15.96	34.65	40.70	16.56
	31.67	32.59	0.18	54.32
	63.33	5.49	21.00	18.94
	68.89	49.11	21.21	45.40
	61.08	53.95	50.34	42.78
	74.24	44.81	26.48	46.29
	53.15	35.01	18.04	39.26
	45.35	-9.49	21.07	20.35
	57.72	51.85	29.49	40.02
	15.10	24.04	50.16	8.61

20

Los datos en las Tablas 6 y 7 prueban que el compuesto del Ejemplo 1A puede invertir las deficiencias se sincronización sensorial motoras inducidas por el agonista Kappa (U-69593; Tabla 6) y agonista Mu (morfina; Tabla 7) en

176

ratas. Estos datos soportan el uso del compuesto del Ejemplo
1A en el tratamiento de esquizofrenia en paciente.

128

REIVINDICACIONES

1. La 3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 3. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 4. Un método para antagonizar selectivamente los receptores opioides kappa en un paciente que necesita del mismo, caracterizado porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

20 5. Un método para tratar el trastorno por el uso de alcohol etílico en un paciente que necesita del mismo, caracterizado porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una
25 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

176

6. Un método para tratar un trastorno de ansiedad seleccionado de trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, fobia específica, y trastorno por tensión postraumático en un
5 paciente que necesita del mismo, caracterizado porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

10 7. Un método para tratar un trastorno de ansiedad seleccionado de trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, fobia específica, y trastorno por tensión postraumático; y
15 trastorno de uso de alcohol etílico en un paciente que necesita del mismo, caracterizado porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

20 8. Un método para tratar una enfermedad depresiva seleccionada de depresión grave, distimia y trastorno bipolar en un paciente que necesita del mismo, caracterizado porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-

17d
metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

9. Un método para tratar una enfermedad depresiva seleccionada de depresión grave, distimia y trastorno bipolar
5 y trastorno de uso de alcohol etílico en un paciente que necesita del mismo, caracterizado porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable
10 del mismo, al paciente.

10. Un método para tratar un trastorno de ansiedad seleccionado de trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, fobia específica, y trastorno por tensión postraumático, y
15 una enfermedad depresiva seleccionada de depresión grave, distimia y trastorno bipolar en un paciente que necesita del mismo, caracterizado porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o
20 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

11. Un método para tratar un trastorno de ansiedad seleccionado de trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, fobia específica, y trastorno por tensión postraumático; y
25 una enfermedad depresiva seleccionada de depresión grave,

130

distimia y trastorno bipolar; y trastorno de uso de alcohol
etílico en un paciente que necesita del mismo, caracterizado
porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente
efectiva de (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-
5 dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una
sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

12. Un método para tratar esquizofrenia en un paciente
que necesita del mismo, caracterizado porque comprende
administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de (S)-3-
10 fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-
metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable
del mismo, al paciente.

13. Un método para tratar esquizofrenia y un trastorno
de uso de alcohol etílico en un paciente que necesita del
15 mismo, caracterizado porque comprende administrar una
cantidad terapéuticamente efectiva de (S)-3-fluoro-4-[4-[2-
(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o
una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al paciente.

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1
20 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
caracterizado porque es para uso en terapia.

15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1
ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
caracterizado porque es para uso en el tratamiento de
25 trastorno de uso de alcohol etílico.

131

16. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque es para uso en el tratamiento de:

5 a) un trastorno de ansiedad seleccionado de trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, fobia específica, y trastorno por tensión postraumático; o

b) una enfermedad depresiva seleccionada de depresión grave, distimia y trastorno bipolar; o

10 c) un trastorno de ansiedad seleccionado de a) y una enfermedad depresiva seleccionada de b); o

d) trastorno de uso de alcohol etílico y un trastorno de ansiedad seleccionado de a); o

15 e) trastorno de uso de alcohol etílico y una enfermedad depresiva seleccionada de b); o

f) trastorno de uso de alcohol etílico y un trastorno de ansiedad seleccionado de a) y una enfermedad depresiva seleccionada de b); o

g) esquizofrenia; o

20 h) trastorno de uso de alcohol etílico y esquizofrenia.

17. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable

25

132

del mismo, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un
inhibidor de reabsorción de norepinefrina tricíclica de amina
terciaria seleccionada de amitriptilina, clomipramina,
doxepina, imipramina y (+)-trimipramina, o una sal
5 farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un
portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente
aceptable.

18. El uso de un compuesto (S)-3-fluoro-4-[4-[2-(3,5-
dimetilfenil)pirrolidin-1-il-metil]fenoxi]benzamida, o una
10 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de
reabsorción de norepinefrina tricíclica de la amina terciaria
seleccionado de amitriptilina, clomipramina, doxepina,
imipramina y (+)-trimipramina, o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo, en la manufactura de un medicamento para
15 el tratamiento de:

- a) trastorno de uso de alcohol etílico; o
- b) una enfermedad depresiva seleccionada de depresión
grave, distimia y trastorno bipolar; o
- c) trastorno de uso de alcohol etílico y una
20 enfermedad depresiva seleccionada de b).

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe un antagonista del receptor opioide kappa selectivo útil para tratar la abstinencia y ansiedad por trastorno de uso de alcohol etílico, y/o depresión, o

5 esquizofrenia como condiciones co-patológicas independientes.

139

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference X17934	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/US2009/030811	International filing date (day/month/year) 13.01.2009	Priority date (day/month/year) 22.01.2008	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D207/08			
Applicant ELI LILLY AND COMPANY			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☒ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 2009-10-27		Date of completion of this report 19.04.2010	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Helps, Ian Telephone No. +49 89 2399-8209	



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **39**
PCT/US2009/030811

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-34 as originally filed

Claims, Numbers

1-18 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).
 6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **36**
PCT/US2009/030811

Box No. II Priority

1. ☒ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
- ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(a)).
 - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(b)).
2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 64.1). Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

137

V. CITATIONS AND EXPLANATIONS

The following document is mentioned in this Report.

WO-A-2004 026305 (A)

Claims 4-13 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion on the industrial applicability of these claims will be given by this Authority.

The novel structural feature of the compounds of claim 1 is the pyrrolidine ring substituted by 3,5-dimethylphenyl. Claims 2 and 3 drawn to preferred embodiments of the compounds of claim 1, as well as claims 4 to 13 drawn to methods of treatment using compounds of claim 1, claims 14-16 drawn to compounds of claim 1 for use in therapy, claim 17 drawn to a pharmaceutical composition containing compounds of claim 1, and claim 18 drawn to the use of compounds of claim 1 for the preparation of medicaments are novel by consequence. Claims 1 to 18 therefore meet the Novelty requirements of Article 33(2) PCT.

The presently claimed compounds are antagonists of the kappa opioid receptor, and are useful for the treatment of disorders associated with alcohol dependency. Document (A) describes opioid receptor antagonists which are based on phenoxy substituted benzamides and nicotinamides. The compound of claim 1 is actually a selection from the general formula for the broader formula of document (A) in which R1 and R2 form a pyrrolidiny ring substituted by 3,5-dimethylphenyl, v is 1, X1-X7 are CH, X9 is F, X10 is H, E is O, R6 and R7 are H. The structurally closest compounds from document (A) are examples 247, 286, 288, 289, and 303. Starting from example 247, the presently claimed compound can be reached by replacing the benzylamino group by pyrrolidiny substituted by 3,5-dimethylphenyl and by introducing a fluorine substituent onto the benzamide moiety.

It is noted that the compounds of document (A) are generally described as opioid receptor antagonists, but no mention is made of selectivity to the kappa receptor. The data in Table 1 on page 55 suggests that the compounds of (A) show more selectivity

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2009/030811

138

for the mu receptor, and the compounds of (A) are described as being useful for the treatment of obesity and related diseases (see claims 29 to 38) with no mention of the treatment of disorders associated with alcohol dependency.

In consideration of the above observations, it would not have been obvious for the skilled man with knowledge of document (A) to prepare the presently claimed compound as a selective kappa opioid receptor antagonist for the treatment of alcohol dependency. Inventive step (Article 33(3) PCT) is recognised because the problem of making available selective kappa opioid receptor antagonists for the treatment of alcohol dependency and related disorders has been solved in a non obvious manner (see Tables 1-7).

For the assessment of claims 4-13 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist within the PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

DEMETER, John C. ✓
Attn. Demeter, John C. ✓
Patent Division
Eli Lilly and Company
P.O. Box 6288
Indianapolis, Indiana 46206-6288
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

APR 08 2009

ELI LILLY AND COMPANY
Patent Division

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

08/04/2009

Applicant's or agent's file reference

X17934 ✓

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2009/030811 ✓

International filing date
(day/month/year)

13/01/2009

Applicant

ELI LILLY AND COMPANY

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority

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

Authorized officer

Chantal Gottar

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion together, where appropriate, with amendments before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later (Rule 43bis.1(c)).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X17934	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2009/030811	International filing date (day/month/year) 13/01/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 22/01/2008
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

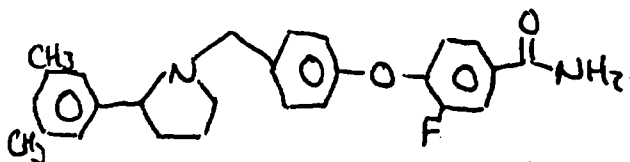
International application No.

PCT/US2009/030811

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

A selective kappa opioid receptor antagonist having the Formula I useful for treating ethanol use disorder withdrawal and anxiety, and/or depression, or schizophrenia as independent comorbid conditions.

Formula I



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/030811

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D207/08 A61K31/40 A61P25/32

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/026305 A (ELI LILLY & CO.) 1 April 2004 (2004-04-01) cited in the application claims; examples 243,247,286,288,289,303 -----	1-18



Further documents are listed in the continuation of Box C



See patent family annex

* Special categories of cited documents

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 March 2009

Date of mailing of the international search report

08/04/2009

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Helps, Ian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/030811

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004026305 A	01-04-2004	AT 395915 T	15-06-2008
		AU 2003269980 A1	08-04-2004
		AU 2008246245 A1	11-12-2008
		BR 0314308 A	05-07-2005
		CA 2499690 A1	01-04-2004
		CN 1681498 A	12-10-2005
		DK 1562595 T3	18-08-2008
		EC SP055684 A	30-05-2005
		EP 1562595 A1	17-08-2005
		ES 2305491 T3	01-11-2008
		HK 1083188 A1	23-01-2009
		HR 20050253 A2	31-12-2005
		JP 2006511474 T	06-04-2006
		KR 20050043977 A	11-05-2005
		MX PA05003093 A	13-07-2005
		NZ 538459 A	30-04-2008
		SI 1562595 T1	31-10-2008
		TW 287012 B	21-09-2007
		UA 80437 C2	25-09-2007

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

146

To:

see form PCT/ISA/220

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

22 NOV 2009

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

X17934

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No
PCT/US2009/030811

International filing date (day/month/year)
13.01.2009

Priority date (day/month/year)
22.01.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D207/08 A61K31/40 A61P25/32

Applicant
ELI LILLY AND COMPANY

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

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Helps, Ian

Telephone No. +49 89 2399-8209



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2009/030811

MP

Box No. I Basis of the opinion

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

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2009/030811

11/9/09

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-18</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-18 see below</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

149

V. CITATIONS AND EXPLANATIONS

The following document is cited in this Written Opinion.

WO-A-2004 026305

(A)

Claims 4-13 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion on the industrial applicability of these claims will be given by this ISA.

The novel structural feature of the compound of claim 1 is the pyrrolidinyl ring substituted by 3,5-dimethylphenyl. Claims 2 and 3 drawn to preferred embodiments of the compound of claim 1, as well as claims 4 to 13 drawn to methods of treatment using compounds of claim 1, claims 14 to 16 drawn to compounds of claim 1 for use in therapy, claim 17 drawn to a pharmaceutical composition containing compounds of claim 1, and claim 18 drawn to the use of compounds of claim 1 for the preparation of medicaments are novel by consequence. Claims 1 to 18 therefore meet the Novelty requirements of Article 33(2) PCT.

The presently claimed compounds are antagonists of the kappa opioid receptor and are useful for the treatment of disorders associated with alcohol dependency. Document (A) describes kappa opioid receptor antagonists which are based on phenoxy substituted benzamides and nicotinamides. The compound of claim 1 is actually a selection from the broader formula of document (A) in which R1 and R2 form a pyrrolidinyl ring substituted by 3,5-dimethylphenyl, v is 1 X1-X7 are CH, X9 is F, X10 is H, E is O, R6 and R7 are H. The structurally closest compounds of (A) are examples 247, 286, 288, 289 and 303. Starting from example 247, the presently claimed compound can be reached by replacing the benzylamino group by pyrrolidinyl substituted by 3,5-dimethylphenyl, also introducing a fluorine group onto the benzamide moiety. However, example 246 discloses a compound having a fluorine group on the benzamide, and compounds containing a pyrrolidine moiety are given in examples 373, 376 and 377. From the information given in document (A), the skilled man would have expected that the compound of claim 1 would also have activity as a kappa opioid receptor antagonist. Consequently, inventive step (Article 33(3) PCT) cannot be recognised because the problem of making available further kappa opioid receptor antagonists to treat alcohol addiction appears to have been solved in an obvious manner.

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

International application No.

PCT/US2009/030811

150

Inventive step for the presently claimed compounds could be recognised if the Applicant could demonstrate an unexpected effect in comparison with the closest prior art compound from document (A) as described above. The applicant is requested to submit all available information and argumentation in order to make credible the involvement of inventive step for the presently claimed compound.

For the assessment of claims 4 to 13 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist within the PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.



No. 10-099271- -00000-0000

Fecha: 2010-08-12 16:10:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 150

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
ELI LILLY AND COMPANY

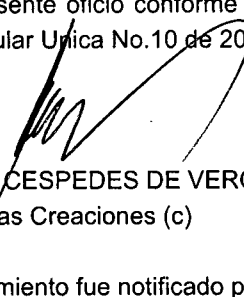
REFERENCIA	Radicación No.	10 099271
	Solicitud internacional	pct/us2009/030811
	Fecha inicio fase nacional	22/08/2010
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	12848

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

1. Debe aclarar el nombre de los inventores por cuanto difieren en la publicación internacional, el documento de cesión aportado con la solicitud y el petitorio fase nacional.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
adpa11

09 OCT. 2010



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
ELI LILLY AND COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	10 099271
	Solicitud internacional	pct/us2009/030811
	Fecha inicio fase nacional	22/08/2010
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 1 2849

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
adpa11

01 OCT. 2010