



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

03-21690

54. TÍTULO Compuestos para el tratamiento de trastornos
adictivos

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/00

71. SOLICITANTE Pharmacia & Upjohn Company

DOMICILIO Kalamazoo, Estado de Michigan, Estados Unidos de America

74. APODERADO José Antonio Ilarado

T.P. 10.734
Calcp 231

22. BOGOTÁ, D. C., 14 marzo 2003

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



33 021690 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 03021690 C0300020

Folios: 71

Fecha (MD): 2003-03-14 11:23:43

Trámite : 011 PCT-PATENT 375 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PHARMACIA & UPJOHN
COMPANY

Dirección: 301 Henrietta Street,
Kalamazoo, MI 49001 (US).

Nacionalidad o Domicilio: Kalamazoo,
Estado de Michigan, Estados Unidos de
América

Lugar de Constitución: Estado de
Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: ANDERSON, Richard W.; MCBRINN, Sylvia, S.; ROBERTSON, David, W.
MARSHALL, Robert, C.

Dirección: 18 Southgate Drive, Annandale, NJ 08801; 56 Sandbrook Headquarters Road,
Stockton, NJ 08559; 9158 Weathervane Trail, Galesburg, MI 49053; 7560 Fieldwood Circle,
Mattawan, MI 49071.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US01/25603

Fecha: Agosto 13, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/13807 A2

Fecha: Febrero 21, 2002

⑥

Título (54) "COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE DESORDENES ADICTIVOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/00 ; 31/451 ; 31/475

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

US y US

Agosto 16, 2000 y Enero 23, 2001

60/225,714 y 60/263,610

⑨

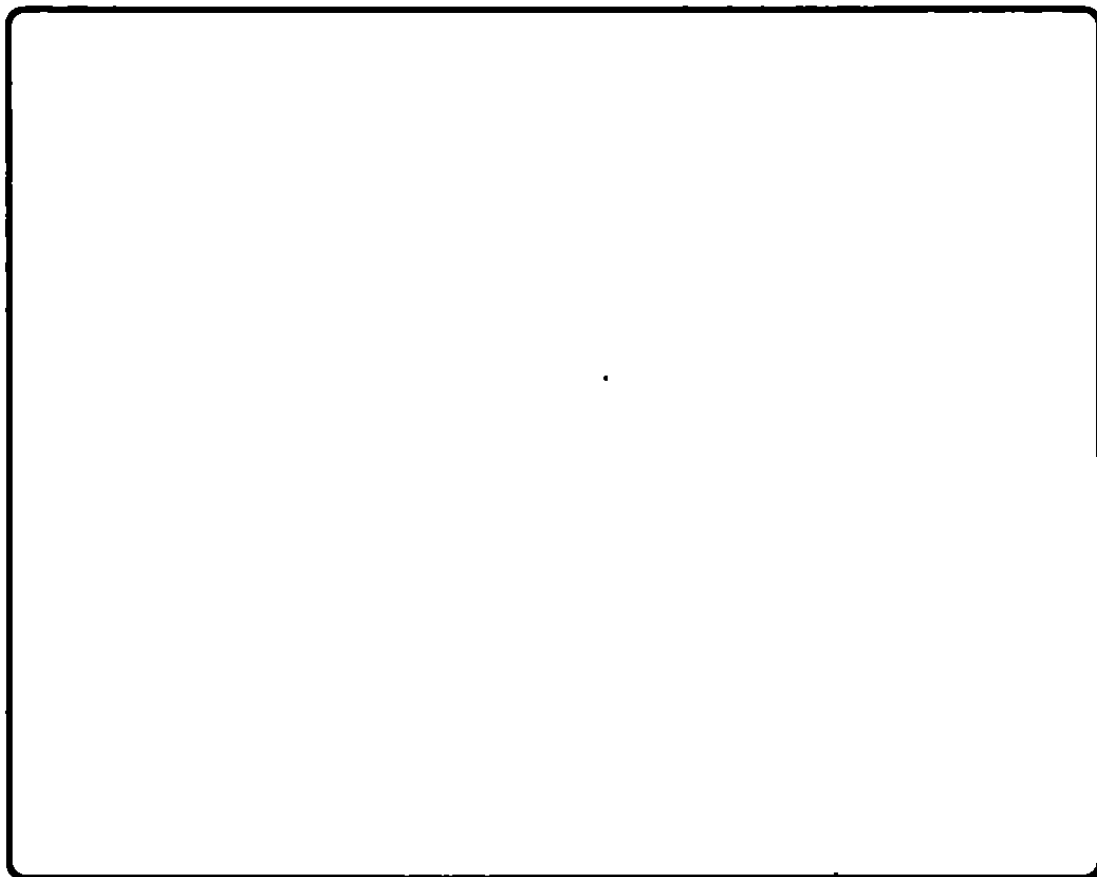
Comprobante de Pago No. 02-86.473 y 03-11.829 Fecha: Diciembre 24, 2002 y Febrero 17, 2003

10

- ☒ 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.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ 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)
- ☐ 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.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Solicitud de Examen Preliminar y Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA:

C.C. 17.150.684 B.G. T.P. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 71

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 86,473
FECHA : DICIEMBRE 24 DE 2002

Radicacion : 83221698 06009800
Fecha (HNB): 2003-03-14 11:23:43

Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGI	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31379931	24/12/2002	149,623,700.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. IE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	\$ 378,000.00

SOM: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

NIT : 800176089-2



Industria y Comercio

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 03 - 11,829
FECHA : FEBRERO 17 DE 2003

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

CANCELACION

Radicacion : 83821698 00000000

Folios: 71

Fecha (AMB) : 2003-03-14 11:23:43

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNA

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8284102	17/02/2003	898,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	22,000.00
	TOTAL :	\$ 22,000.00

SON: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

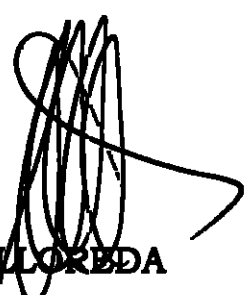
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **ANGELA MARIA RESTREPO** y/o **ALICIA LLOREDA** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

S

Todo el documento viene adherido con un Sello Dorado

Chiquito Pulcra

ANGELA A. PULCICIO MAYORGA
Traductora de Idiomas y Social
Resol. No. 001 del 2002. Injusticia

COMO HUBIERA SIDO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONFORME CON EL ORIGINAL
QUE HUBIERA A LA VISTA

27 AGO 2002

presente declaro que James
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

parece similar a la original.

)

)

)

SS

EN TESTIMONIO he puesto mi firma y sello oficial este 15 de Enero de 2001.

(Firma) _____

Firma del Notario

Sello: DEBRA J. MARQUETTE

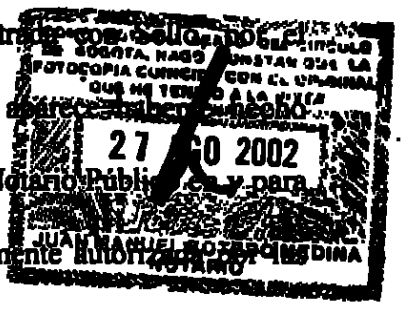
Notario Público, Condado de Kalamazoo, MI

Mi Comisión Expira 9/25/2004

(Sello en Relieve):DEBRA J. MARQUETTE, NOTARIO PÚBLICO, CONDADO DE KALAMAZOO, MI

Estado de Michigan)
) SS
Condado de Kalamazoo)

Yo. TIMOTHY A. SNOW, Escribano del Condado de Kalamazoo, y de la Corte del Circuito para este Condado, siendo el mismo una Corte Registrada, por el presente certifico que DEBRA J. MARQUETTE, ante quien compareció en el juramento en el instrumento anexo, a la fecha allí establecida, era Notario Público de dicho Condado, debidamente comisionada y calificada, y debidamente autorizada por las leyes de este Estado para recibir juramentos, y para tomar y certificar declaraciones y deposiciones. Además certifico que la autenticación anterior se encuentra en debida forma legal, y que conozco bien la firma de dicho Notario Público, y realmente creo que el nombre suscrito a este es la firma genuina de dicho Notario Público.



Charles A. Pufford
ANGELA A. PUFFORD
TIC. 1001 1001
Casol. No. 0111 1001 1001

7

En Testimonio de Ello, he puesto mi firma y he fijado el sello de dicha Corte del Circuito. en la ciudad de Kalamazoo, este 19 de Enero de 2001.

(Firma) _____, Escribano del Condado

TIMOTHY A. SNOW

(Sello en Relieve):Ilegible

APOSTILLA

(Convención de La Haya de 5 de Octubre de 1961)

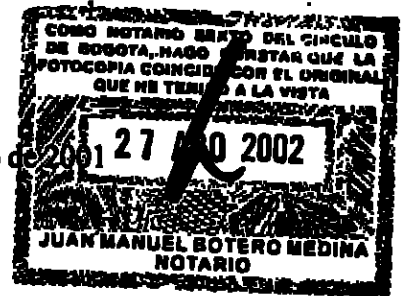
1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Este documento público...

2. ha sido firmado por: Timothy A. Snow
3. actuando en su capacidad de: Escribano del Condado de Kalamazoo
4. Posee el sello/estampilla de: Corte del Circuito del Condado de Kalamazoo

CERTIFICADO

5. en Lansing, Michigan
6. El 9 de Febrero de 2001
7. por el Secretario de Estado del Estado de Michigan
8. 1598C-01
9. Sello/Estampilla:
(Sello En Relieve):EL GRAN SELLO DEL ESTADO DE MICHIGAN A.D.
MDCCCXXXV
10. Firma
(Firma)
Candice S. Miller



Angela A. Pulecio
ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductora Oficial
Resol. No. 0177 del 87 minJusticia

Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para su confrontación, a la cual me remito.

Bogotá, D.C. 27 de Febrero de 2001

Angela A. Pulecio
ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductor e intérprete oficial
Resol. No. 0177 del 21 de mayo de 1997

Pulecio
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
27 FEB 2001
CITA PARA ADELECE EN EL
DEPARTAMENTO DE SEGUROS
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2001 MAR - 1 10:50
SEE DE LEGALIZACIONES
27 AGO 2002
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

El abajo firmante,
James D. Darnley, Jr.
Jefe y Director de
Operaciones de Patentes
de Estados Unidos de
Farmacia & UpJohn Company,
organizada de conformidad con
las leyes de Delaware, U.S.A.

28341/b2/8.1 CU
The undersigned, James D. Darnley, Jr.,
Chief Counsel & Director of U.S. Patent
Operations
of Pharmacia & UpJohn Company
301 Henrietta Street
Kalamazoo, MI 49001, USA

con domicilio en

301 Henrietta Street
Kalamazoo, MI 49001, U.S.A.
nombramos por el presente a JOSE ANTONIO
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA
MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o
JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en
Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad,
Calle 72 No. 5-83, piso 6º, nuestros representantes
legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para
recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales
o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de
1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o
GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA
RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, y/o JOSE
LLOREDA CAMACHO, o los apoderados que
cualquiera de ellos designe, quedan especialmente
facultados para representarnos ante las autoridades
colombianas, administrativas, judiciales o de policía,
en todos los trámites relativos a la propiedad
industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante
dichas autoridades todos los pasos necesarios al
objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones,
reclamos y recursos; formular descripciones,
enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar
cancelaciones y amparos administrativos; abonar
todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro
pago determinado por la ley; recibir todos los
documentos y valores, dando el descargo respectivo;
llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin,
todas las medidas que creyeran conducentes al
resguardo de nuestros intereses; y en caso de
producirse oposición, pasando los antecedentes a los
tribunales, quedan facultados para tomar intervención
como demandantes o demandados ante los jueces
que sean competentes, pudiendo transar, someter a
árbitros, desistír, percibir y apelar, con todas las
demás facultades que resultan necesarias, y por el
presente declaramos desde ahora válido y bueno
cuanto dichos representantes y/o los apoderados que
cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro
beneficio.

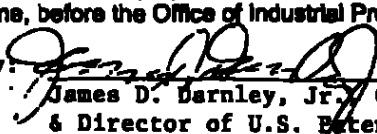
Asimismo, facultamos a los doctores JOSE
ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o
ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA,
y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la
Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de
este documento y de cualquier poder que cualquiera
de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

Hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or
GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA
RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE
LLOREDA CAMACHO of Bogota, Colombia, with
offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor,
our true and legal representatives in Bogotá, with
power to receive notifications and to appoint judicial
or extrajudicial agents, so as to comply with
paragraph 1 of article, 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA, and/or
GUSTAVO TAMAYO, and/or ANGELA MARIA
RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, and/or JOSE
LLOREDA CAMACHO or the agents by any one of
them appointed, are especially empowered to
represent us before the administrative, judicial or
police authorities of Colombia, in all proceedings
pertaining to industrial property, for which purpose we
authorize them to take before the said authorities all
the necessary steps to the said end; to file petitions,
declarations, claims, recourses, cancellations and
administrative injunction proceedings; to draw up
specifications; to make amendments, oppositions and
appeals, to pay all installments and effect all other
payments prescribed by law; to receive proper
receipts, to comply with all other requirements and, in
short, to take all those measures which they may
deem fit for the protection of our interests-, and in
cast, of opposition, where the proceedings be
passed over to the courts, we authorize said agents
to act on our behalf, as defendants, before the
competent authorities, to make amendments, to appoint
arbitrators, to desist, to appeal and, in short,
with all such other powers as may be
required; and we hereby declare that the above is
and good all that said representatives and/or their
agents by any one of them appointed, may do for our
benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO
LLOREDA, and/or GUSTAVO TAMAYO, and/or
ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA
LLOREDA, and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to
apply for protocolization of this document and of any
power of attorney by any one of them conferred in our
name, before the Office of Industrial Property.

By: 
James D. Darnley, Jr., Chief Counsel
& Director of U.S. Patent Operations
Given and signed this

15th day of January, 2001, 2001.

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

... m.../

NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

Estados Unidos de América
Estado de _____ (as
Condado de _____
A los _____ días del mes de _____ de 19____
Compareció _____ personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,
A quien _____ doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.
Notary Public (Notario Público).

United States of America
State of _____ (as
County of _____
On this _____ day of _____, 19____, personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,
to me known to be the person _____ described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that _____ executed same for the
uses and purposes therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

Estados Unidos de América
Estado de _____ (as
Condado de _____
A los _____ días del mes de _____ de 19____
compareció _____ personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,
a quien _____ doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.
Notary Public (Notario Público).

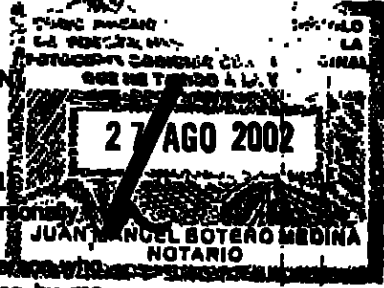
United States of America
State of _____ (as
County of _____
On this _____ day of _____, 19____, personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,
to me known to be the person _____ described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that _____ executed same for the
uses and purposes therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Estados Unidos de América
Estado de Michigan (as
Condado de Kalamazoo
Hoy 15 de Enero de 2001, compareció
James D. Darnley, Jr., a quien conozco y de
quien me consta que firmó el anterior documento, y
quien debidamente juramentado declaró y dijo que él
es Jefe y Director de Operaciones de
Patented de Pharmacia & UpJohn
la compañía nombrada en el documento, que Pharmacia & UpJohn
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes del Estado de
Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad
de Kalamazoo, Condado de Kalamazoo,
Estado de Michigan, Estados Unidos de
América y legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha determinado; que el
declarante está autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder; que el sello estampado por
él al pie de tal poder, en nombre y en representación
de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella y
que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del de la
sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en
Estado de Delaware con fecha Mayo 6, 1996 y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.
Notary Public (Notario Público).

United States of America
State of Michigan (as
County of Kalamazoo 2001
On this day of 15 of January, personally
Came James D. Darnley, Jr.
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
Chief Counsel & Director of U.S. Patent Operations
of the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Delaware, United States
of America, domiciled at the City of Kalamazoo,
County of Kalamazoo, State of Michigan,
United States of America, and legally constituted for a
period of tenure not yet expired; that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
State of Delaware, under date of May 6, 1996
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **UNITED STATES OF AMERICA**

This public document

2. has been signed by: **Timothy A. Snow**

3. acting in the capacity of: **Kalamazoo County Clerk**

4. bears the seal/stamp of: **Kalamazoo County Circuit Court**

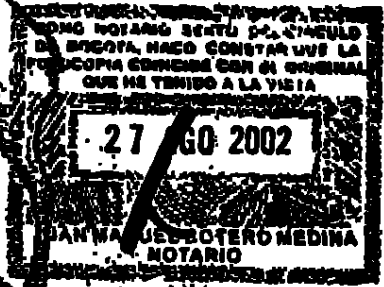
5. at **Lansing, Michigan**

6. the **9th of February, 2001**

7. by **Secretary of State, State of Michigan**

8. NO. **1598C-01**

9. Seal/Stamp:



10. Signature: *Candice S. Miller*
Candice S. Miller

STATE OF MICHIGAN }
 } ss.
COUNTY OF KALAMAZOO }

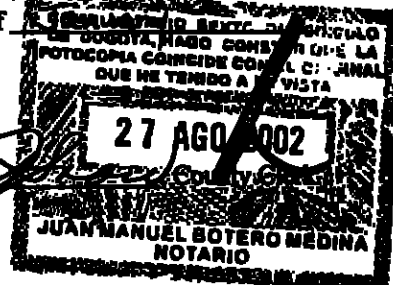
12
I. TIMOTHY A. SNOW, Clerk of the County of
Kalamazoo, and of the Circuit Court for said County, the same
being a Court of Record having a Seal, do hereby certify that

DEBRA J. MARQUETTE

before whom oath to the annexed instrument appears to have
been made was, at the date hereon stated, a Notary Public in
and for said County, duly commissioned and qualified, and
duly authorized by the laws of this State to administer oaths,
and to take and certify affidavits and depositions. I further
certify that the foregoing authentication is in due form of law,
and that I am well acquainted with the handwriting of the said
Notary Public, and verily believe the name subscribed thereto
to be the genuine signature of said Notary Public.

In Witness Whereof, I have hereunto set my hand
and affixed the seal of said Circuit Court at the City of
Kalamazoo, this 19th day of August,
A.D. 2001

Timothy A. Snow
TIMOTHY A. SNOW



NOTARIAL CERTIFICATE

State of Michigan

County of Kalamazoo

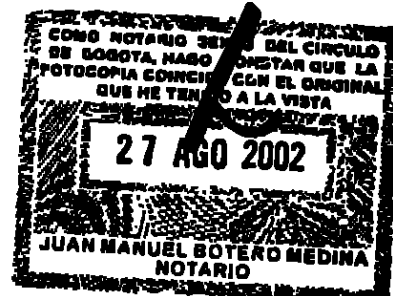
)
) SS
)
)

13

I, Debra J. Marquette, the undersigned Notary Public, hereby
acknowledge that James D. Darnley, Jr., who is known to me to be the
person whose name is subscribed above, executed the document attached
thereto.

WITNESS my hand and official seal on this 15th day of
January, 2001.

Debra J. Marquette
Notary's Signature
DEBRA J. MARQUETTE
Notary Public, Kalamazoo County, MI
My Commission Expires 8/25/2004



EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

SOLICITUD
INTERNACIONAL No. PCT/US01/25603

(51) INT. CL.: A61K 31/00

(21) No. SOLICITUD:

(71) SOLICITANTE: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 14/03/03

(30) PRI RIDAD:

(72) INVENTOR(ES): ANDERSON, Richard, W.;
MCBRINN, Sylvia, S.;
ROBERTSON, David, W.;
MARSHALL, Robert, C.

(31) No. DE SOLICITUD: 60/225,714
60/263,610

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 16-08-2000
23-01-2001

(74) REPRESENTANTE LEGAL: JOSE ANTONIO LLOREDA

(33) PAÍS: US

(54) TÍTULO:

" COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE DESORDENES ADICTIVOS"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

El uso de un agente activo seleccionado entre el grupo que consiste de una amina heterocíclica, un fenilazacicloalcano, una cabergolina, una amina bicíclica aromática y derivados o sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de dichos agentes activos para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o supresión de los síntomas de por lo menos un desorden seleccionado entre desórdenes adictivos, desórdenes del uso de sustancias psicoactivas, desórdenes de Intoxicación, desórdenes de Inhalación, adicción al alcohol, adicción al tabaco y adicción a la nicotina.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Febrero 21 de 2002 (21.02..2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/13807 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes²: A61K 31/00

(74) Agente: HULL, Michael, R.; Marshall, Gerstein & Borun, 6300 Sears Tower, 233 South Wacker Drive, Chicago, IL 60606 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US01/25603

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: Agosto 13 de 2001 (13.08..2001)

(25) Idioma de registro: Inglés

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/225,714 Agosto 16 de 2000 (16.08.2000) US
60/263,610 Enero 23 de 2001 (23.01.2001) US

Publicado:

- sin reporte de búsqueda internacional y para ser republicado a la recepción de este reporte.

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(72) Inventores; e

(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): ANDERSON, Richard, W. [US/US]; 18 Southgate Drive, Annandale, NJ 08801 (US). MCBRINN, Sylvia, S. [US/US]; 56 Sandbrook Headquarters Road, Stockton, NJ 08559 (US). ROBERTSON, David, W. [US/US]; 9158 Weatherlane Trail, Galesburg, MI 49053 (US). MARSHALL, Robert, C. [GB/US]; 7560 Fieldwood Circle, Mattawan, MI 49071 (US).

(54) Título:

"COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE DESORDENES ADICTIVOS "

(57) Resumen: Se describe el tratamiento de desórdenes adictivos, desórdenes del uso de sustancias psicoactivas, desórdenes de intoxicación, desórdenes de inhalación, adicción al alcohol, adicción al tabaco y adicción a la nicotina usando un agente activo de una amina heterocíclica, un fenilazacicloalcano, una cabergolina, o una amina bicíclica aromática o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de dichos agentes activos.

Pharmacia &
Upjohn Company
00287 PCT
18
16

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 February 2002 (21.02.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/13807 A2

- (51) International Patent Classification: A61K 31/00 (74) Agent: HULL, Michael, R.; Marshall, Gerslein & Borun, 6500 Sears Tower, 233 South Wacker Drive, Chicago, IL 60606 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/25603
- (22) International Filing Date: 13 August 2001 (13.08.2001) (81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/225,714 16 August 2000 (16.08.2000) US
60/263,610 23 January 2001 (23.01.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta Street, Kalamazoo, MI 49001 (US).
- (72) Inventors: and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): ANDERSON, Richard, W. [US/US]; 18 Southgate Drive, Annandale, NJ 08801 (US); MCBRINN, Sylvia, S. [US/US]; 56 Sandbrook Headquarters Road, Stockton, NJ 08559 (US); ROBERTSON, David, W. [US/US]; 9158 Weathervane Trail, Galesburg, MI 49053 (US); MARSHALL, Robert, C. [GB/US]; 7560 Fieldwood Circle, Mattawan, MI 49071 (US).
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).
- Published:
- without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/13807 A2

- (54) Title: COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF ADDICTIVE DISORDERS
- (57) Abstract: The treatment of addictive disorders, psychoactive substance use disorders, intoxication disorders, inhalation disorders, alcohol addiction, tobacco addiction, and nicotine addiction using a heterocyclic amine, a phenylazacyclopentane, a cabergoline, or an aromatic bicyclic amine active agent, or a pharmaceutically acceptable derivative or salt of any said active agent is described herein.

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line

IPEA/ EP

PCT

DEMAND

CHAPTER II

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 28341/00287	
International application No. PCT/US/01/25803	International filing date (day/month/year) 13 August 2001 (13.08.01)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 16 August 2000 (16.08.00)	
Title of invention COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF ADDICTIVE DISORDERS			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) PHARMACIA & UPJOHN COMPANY 301 Henrietta Street Kalamazoo, Michigan 49001 United States of America		Telephone No. 616-833-9500	
		Facsimile No 616-833-2316	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ANDERSON, Richard W. 18 Southgate Drive Annandale, New Jersey 08801 United States of America			
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) MCBRINN, Sylvia S. 56 Sandbrook Headquarters Road Stockton, New Jersey 08559 United States of America			
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

20

Sheet No. 2.

International application No.

PCT/US/01/25603

18

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

ROBERTSON, David W.
9158 Weathervane Trail
Galesburg, Michigan 49053
United States of America

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

MARSHALL, Robert C.
7580 Fieldwood Circle
Mattawan, Michigan 49071
United States of America

State (that is, country) of nationality:

GB

State (that is, country) of residence:

US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐

Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE: OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative
 and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.
☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s) /common representative is hereby revoked.
☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official
 The address must include postal code and name of country:)

ZELLER, James P.
 MARSHALL, GERSTEIN & BORUN
 6300 Sears Tower
 233 South Wacker Drive
 Chicago, Illinois 60606
 United States of America

Telephone No.
 312-474-8300

Facsimile No.
 312-474-0448

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION**Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed.

the description ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 34

the claims ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.
☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.
☐ which is the language of publication of the international application.
☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|----------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | 1 sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

received not received

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ other (specify): |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

By: James P. Zeller

Date: 25.02.01

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:
2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):
3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/US/01/25803	For International Preliminary Examining Authority use only	
Applicant's or agent's file reference 28341/00287	Date stamp of the IPEA	
Applicant PHARMACIA & UPJOHN COMPANY et al.		
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES		
1. Preliminary examination fee	1,530.00	P
2. Handling fee (Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.)	150.00	H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	1,680.00	
	TOTAL	
MODE OF PAYMENT		
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash	
☐ cheque	☐ revenue stamps	
☐ postal money order	☐ coupons	
☐ bank draft	☐ other (specify):	
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT (This mode of payment may not be available at all IPEAs)		
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.	IPEA/ <u>EP</u>	
☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	Deposit Account No.: <u>28300287</u>	
	Date: <u>25 January 2002</u>	
	Name: <u>James P. Zeller</u>	
	Signature: <u>[Signature]</u>	

COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE DESORDENES ADICTIVOS

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se describe el tratamiento de desórdenes adictivos, desórdenes del uso de sustancias psicoactivas, desórdenes de intoxicación, desórdenes de inhalación, adicción al alcohol, adicción al tabaco y adicción a la nicotina usando un agente activo de una amina heterocíclica, un fenilazacicloalcano, una cabergolina, o de amina bicíclica aromática o un derivado o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de dichos agentes activos.

COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE DESORDENES ADICTIVOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la Invención

La invención se relaciona con el uso de agentes neuromusculares, y con las sales farmacológicamente aceptables de los mismos, para el tratamiento o mejoramiento de los síntomas de varios desórdenes del sistema nervioso. Más en particular, la invención se relaciona con el tratamiento y mejora de los síntomas relacionados con desórdenes adictivos, desórdenes del uso de sustancias psicoactivas, adicción a la nicotina y adicción al tabaco.

Descripción de la Tecnología Relacionada

Se han descripto varias clases de compuestos para el tratamiento efectivo y manejo de las enfermedades fibromialgia (SFM) (o síndrome de fibromialgia) y Síndrome de Desórdenes Inmunes de Fatiga Crónica (SDIFC) o Síndrome de Fatiga Crónica (SFC). Más en particular, se han descripto compuestos del tipo amina heterocíclica, compuestos del tipo fenilazacicloalcano, compuestos de cabergolina y del tipo cabergolina, para el efectivo tratamiento y manejo de estas condiciones neuromusculares.

Los compuestos de amina heterocíclica y métodos para hacerlos se describen en las Patentes de los Estados Unidos No. 5.273.975, concedida el 28 de diciembre de 1993; Patente de los Estados Unidos No. 5.436.240, concedida el 25 de julio de 1995; Patente de los Estados Unidos No. 5.462.947, concedida el 31 de octubre de 1995; y Patente de los Estados Unidos No. 5.594.024, concedida el 14 de enero de 1997. Más en particular, los compuestos y los procesos para hacer esos compuestos, formulaciones y métodos de preparación de medicamentos se describen en la Patente de los Estados Unidos No.

5.273.975, concedida el 28 de diciembre de 1993; y Patente de los Estados Unidos No. 5.436.240, concedida el 25 de julio de 1995, que también proporciona una descripción genérica de compuestos que tienen uso en el tratamiento de SFM y SDIFC.

Los compuestos de fenilazacicloalcano y métodos para hacerlos se han descrito en las Patentes de los Estados Unidos No. 5.594.024, concedida el 14 de enero de 1997, y Patente de los Estados Unidos No. 5.462.947, concedida el 31 de octubre de 1995. Se describe que los compuestos poseen útil actividad en el tratamiento de desórdenes nerviosos centrales relacionados con la actividad del receptor de dopamina.

Se han descrito cabergolina y compuestos del tipo cabergolina que demuestran actividad hipotensiva y antiproláctínica. El compuesto se encuentra comercialmente disponible de Pharmacia & UpJohn, Inc. (ahora Pharmacia Corporation), bajo los nombres comerciales DOSTINEX™ y CABASER™ para desórdenes hiperprolactinémicos y enfermedad de Parkinson. Los compuestos y métodos para hacerlos se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 4.526.892, concedida el 2 de julio de 1985.

Más recientemente, los científicos han considerado si estos compuestos que tienen útiles propiedades para el tratamiento de desórdenes neuromusculares pueden ser utilizados para el tratamiento de otros desórdenes del sistema nervioso, en particular enfermedades adictivas. Más en particular, se ha considerado el uso de estos compuestos para desórdenes del sistema nervioso, por ejemplo, desórdenes adictivos, desórdenes del uso de sustancias psicoactivas, adicción a la nicotina, o adicción al tabaco para dar como resultado el abandono del cigarrillo.

Además de los compuestos mencionados anteriormente, se han investigado también compuestos de amina bicíclica aromáticos para potencial

actividad útil para el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso, tales como enfermedades adictivas. Se ha informado que los compuestos de amina bicíclica aromáticos demuestran actividad útil para el tratamiento de algunos desórdenes del sistema nervioso central, por ejemplo, esquizofrenia, y de enfermedad cardiovascular, tal como arritmias cardíacas y fibrilación cardíaca. Los compuestos de amina bicíclica y métodos para hacerlos se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 5.877.317, concedida el 2 de marzo de 1999.

No se han informado métodos para el uso de los compuestos descritos para el tratamiento de desórdenes nerviosos del tipo adictivo. En la presente se describen métodos y dosificaciones para el uso de compuestos de amina heterocíclica, compuestos de fenilazacicloalcano, cabergolina, compuestos de amina bicíclica aromáticos y los derivados de estas clases de compuestos, para el tratamiento de desórdenes adictivos específicos.

SUMARIO DE LA INVENCION

La invención proporciona un método para el tratamiento de ciertos desórdenes adictivos, por ejemplo, desórdenes del uso de sustancias psicoactivas, adicción a la nicotina o adicción al tabaco (con el resultado de abandono del cigarrillo o una disminución en el consumo de cigarrillos). El método incluye el paso de administrar una dosis terapéuticamente efectiva, no tóxica, de una amina heterocíclica, un fenilazacicloalcano, una cabergolina, o un compuesto de amina bicíclica aromático, o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado de los mismos, a un paciente que sufre de, o es susceptible de dicha adicción o desorden.

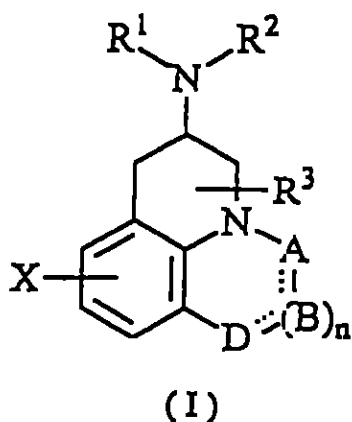
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

28
26

Los compuestos de amina heterocíclica, fenilazacicloalcano, cabergolina, amina bicíclica aromática, y las sales farmacéuticamente aceptables o derivados de estos compuestos se pueden usar para el tratamiento y mejoramiento de desórdenes del sistema nervioso. Los desórdenes típicamente pueden incluir, pero no se limitan, a desórdenes adictivos, desórdenes del uso de sustancias psicoactivas, adicción a la nicotina, adicción al tabaco, y otras enfermedades o desórdenes relacionados con enfermedades del sistema nervioso, y más en particular, el sistema nervioso central.

Se han identificado varios compuestos que demuestran actividad en el tratamiento de enfermedades neuromusculares, para el método de la invención. Se pueden usar las siguientes clases de compuestos para el tratamiento o supresión de los síntomas de condiciones relacionadas con enfermedades del sistema nervioso, en particular, desórdenes adictivos. Se proporcionan ejemplos de por lo menos las siguientes clases de compuestos, para el método de la invención.

Un compuesto adecuado puede tener la fórmula que se presenta a continuación:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- R^1 , R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{3-5} , alquinilo C_{3-5} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-6} sustituido con cicloalquilo

C_{4-10} o fenilo, o R^1 y R^2 están unidos para formar una amina cíclica C_{3-7} que puede contener heteroátomos adicionales y/o insaturación;

n es 0 ó 1;

X es hidrógeno, alquilo C_{1-8} , halógeno, hidroxilo, alcoxi, ciano, carboxamida, carboxilo, o carboalcoxilo;

A es CH , CH_2 , CH -halógeno, $CHCH_3$, $C=O$, $C=S$, $C-SCH_3$, $C=NH$, $C-NH_2$, $C-NHCH_3$, $C-NHCOOCH_3$, $C-NHCN$, SO_2 , o N ;

B es CH_2 , CH , CH -halógeno, $C=O$, N , NH , $N-CH_3$, u O ; y

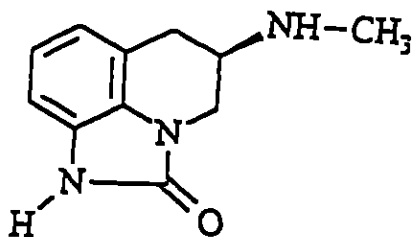
D es CH , CH_2 , CH -halógeno, $C=O$, O , N , NH , o $N-CH_3$.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) son aquéllos en donde D es N o NH , n es 0, y R^1 , R^2 , R^3 , X , A y B son como se definen anteriormente. Compuestos preferidos adicionales de fórmula (I) son aquéllos en donde A es CH , CH_2 , $CHCH_3$, $C=O$, $C=S$, $C-SCH_3$, $C=NH$, $C-NH_2$, $C-NHCH_3$, $C-NHCOOCH_3$, o $C-NHCN$, y R^1 , R^2 , R^3 , n , X , B y D son como se definen anteriormente.

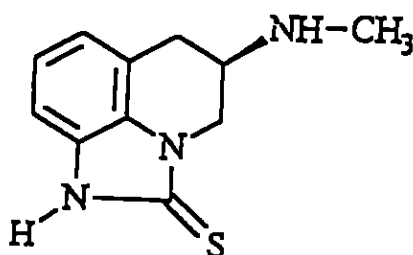
Compuestos más preferidos de fórmula (I) para la invención son aquéllos en donde A es CH o $C=O$, y R^1 , R^2 , R^3 , n , X , B y D son como se definen anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por cualquier método adecuado. Los compuestos generalmente pueden ser referidos como compuestos de amina heterocíclica. Los métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I) se describen adicionalmente en la Patente de los Estados Unidos No. 5.273.975, concedida el 28 de diciembre de 1993, la cual se incorpora a la presente como referencia.

Ejemplos no limitativos de fórmula (I) para la práctica de la invención incluyen, pero no se limitan, a:



(R)-5,6-dihidro-5-(metilamino)-4H-imidazo[4,5,1-ij]-quinolin-2(1H)-ona (nombre CAS no invertido) o (5R)-5-(metilamino)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-(2H)-ona (generado por software ACD/Name);

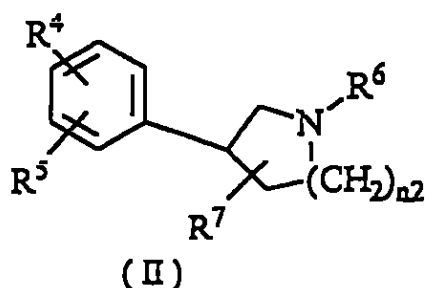


(5R)-5-(metilamino)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-tione; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición tanto de ácidos orgánicos como inorgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables se prefieren sobre las correspondientes aminas libres, ya que producen compuestos que son más solubles en agua y más cristalinos. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen sales de los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, cítrico, metanosulfónico, $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{COOH}$, donde $n1$ es 0 a 4, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{COOH}$ donde $n1$ es como se define anteriormente, y $\text{HOOC}-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$. Para otras sales farmacéuticamente aceptables, véase *Int. J. Pharm.*, 33, 201-217 (1985).

Es más preferible que el agente activo (5R)-5-(metilamino)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-tione esté presente como la sal de maleato, que es (5R)-5-(metilamino)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-tione maleato. Una sal preferida de (5R)-5-(metilamino)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-tione es (5R)-5-(metilamino)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-tione 2-butanodioanato.

Otros compuestos adecuados para la invención son aquéllos que tienen la fórmula:



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

n_2 es 0-3;

R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, -OH, CN, CH_2CN , 2- CF_3 , 4- CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , $CH=CF_2$, $(CH_2)_2CF_3$, etenilo, 2-propenilo, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , SSO_2CF_3 , COR^7 , $COOR^7$, $CON(R^7)_2$, $SO_{x1}CH_3$, en donde x_1 es 0-2, $SO_{x1}CF_3$, $O(CH_2)_{x1}CF_3$, $SO_2N(R^7)_2$, $CH=NOR^7$, $COCOOR^7$, $COCOON(R^7)_2$, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , CH_2OR^7 , $CH_2(R^7)_2$, $NR^7SO_2CF_3$, NO_2 , halógeno, un fenilo en las posiciones 2, 3 ó 4, tienilo, furilo, pirrol, oxazol, tiazol, N-pirrolina, triazol, tetrazol, o piridina; siempre que por lo menos uno de R^4 y R^5 sea un sustituyente que no es hidrógeno, y siempre que cuando R^4 o R^5 es -OH, R^7 no es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno, CF_3 , CH_2CF_3 , alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{4-9} -metilo, alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-

trifluorobutilo, $-(CH_2)_m-R^8$, en donde m es 1-8, CH_2SCH_3 o un alquilo C_1-C_8 enlazado a dicho nitrógeno y uno de sus átomos de carbono adyacentes inclusive, para formar una estructura heterocíclica;

R^7 es independientemente hidrógeno, CF_3 , CH_2CF_3 , alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_4-C_8 -metilo, alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, $-(CH_2)_m-R^8$, en donde m es 1-8;

R^8 es fenilo opcionalmente sustituido con un CN, CF_3 , CH_2CF_3 , alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilo C_4-C_8 -metilo, alquenilo C_2-C_8 , alquinilo C_2-C_8 , 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, $-NR^9CONR^9R^{10}$, o $-CONR^9R^{10}$; y

R^9 y R^{10} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_8 , cicloalquilmétilo C_4-C_8 , alquenilo C_2-C_8 , o alquinilo C_2-C_8 .

Los compuestos preferidos son por lo menos aquellos compuestos de fórmula (II) en donde:

R^4 es CN, y n2, R^5 , R^6 y R^7 son como se definen anteriormente;

R^5 es H, R^6 es n-propilo, y n2, R^4 y R^7 son como se definen anteriormente;

R^4 es $-OSO_2CF_3$, y n2 y R^5 - R^7 son como se definen anteriormente;

R^5 es H, R^6 es alquilo C_{1-8} , y n2, R^4 y R^7 son como se definen anteriormente;

R^4 es 3-OH, R^5 es H, R^6 es n-propilo, R^7 es un alquilo C_{1-8} , y n2 es como se define anteriormente;

n2 es 2, y R^4 - R^7 son como se definen anteriormente; y

n2 es 0, y R^4 - R^7 son como se definen anteriormente.

Los compuestos de fórmula (II) se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 5.594.024, concedida el 14 de enero de 1997, y Patente de los Estados Unidos No. 5.462.947, concedida el 31 de octubre de 1995, cada una de las cuales se incorpora a la presente como referencia. A los compuestos se les

puede hacer referencia más generalmente como compuestos de fenilazacicloalcano.

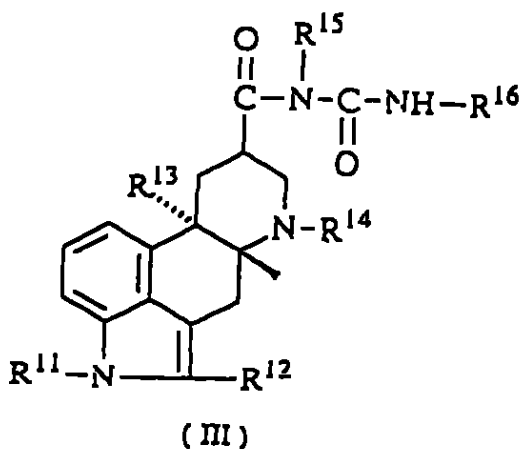
Ejemplos no limitativos de fórmula (II) para la práctica de la invención incluyen, pero no se limitan, a:

(3S)-3-[3-(metilsulfonyl)fenil]-1-propilpiperidina, clorhidrato;

(3S)-3-[3-(metilsulfonyl)fenil]-1-propilpiperidina, bromhidrato; y

(3S)-3-[3-metilsulfonyl)fenil]-1-propilpiperidina, (2E)-2-butanodioato.

Más compuestos adecuados para la invención son el agente activo cabergolina y derivados del mismo de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹¹ es hidrógeno o metilo;

R¹² es independientemente hidrógeno, halógeno, metilo, formilo, S-R¹⁷, o SO-R¹⁷, en donde R¹⁷ es alquilo C₁-C₄ o fenilo;

R¹³ es hidrógeno o metoxi;

R¹⁴ es independientemente alquilo C₁-C₄, alquenilo C₁-C₄, alquinilo C₁-C₄, bencilo, o fenilo; y

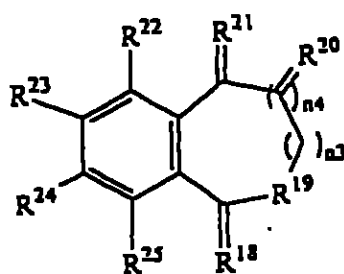
34
32

R^{15} y R^{16} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_4 , ciclohexilo, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o metoxi, o $(CH_2)_{n3}N(CH_3)_2$, en donde $n3$ es un entero.

El nombre químico para cabergolina es

1-((6- α -alilergolin-8 β -il)carbonil)-1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etilurea. Cabergolina es el nombre genérico para el ingrediente activo en DOSTINEXTM (Pharmacia & UpJohn, Inc., Kalamazoo, Michigan, ahora Pharmacia Corporation), que es distribuido en los Estados Unidos como un tratamiento para desórdenes hiperprolactinémicos, y CABASERTM (Pharmacia & UpJohn, Inc.), que es distribuido en Europa como un tratamiento para la enfermedad de Parkinson. La síntesis y uso de cabergolina y algunos derivados útiles de la misma se describen y se reivindican en la Patente de los Estados Unidos No. 4.526.892, la cual se incorpora a la presente como referencia. Más específicamente, los compuestos que se describen genérica y específicamente en las reivindicaciones 1-4 de la Patente de los Estados Unidos No. 4.526.892, se incorporan a la presente como referencia.

Otra clase de compuestos adecuados para la invención la constituyen los compuestos de amina bicíclica aromáticos de la fórmula:



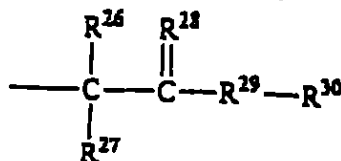
(IV)

en donde:

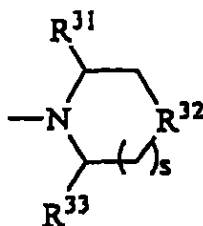
n_3 es 0 ó 1;

n_4 es 0 ó 1, siempre que R^{20} no esté presente cuando n_4 es 0;

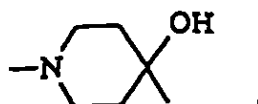
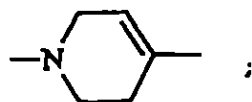
R^{18} (1) es α - R^{18-1} : β - R^{18-2} donde uno de R^{18-1} o R^{18-2} se selecciona entre el grupo que consiste de H, o alquilo C_{1-6} , y el otro de R^{18-1} o R^{18-2} es un grupo de la fórmula:

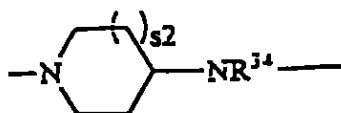


en donde R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente entre H o alquilo C_1-C_6 ; R^{28} es oxígeno (O) o R^{28} es α - R^{28-1} : β - R^{28-2} , en donde R^{28-1} y R^{28-2} se seleccionan independientemente entre H o alquilo C_1-C_6 ; R^{29} se selecciona entre el grupo que consiste de:



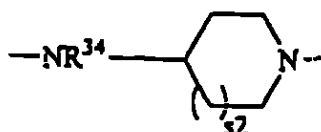
en donde R^{31} y R^{33} se seleccionan independientemente entre H o alquilo C_1-C_6 ; R^{32} es nitrógeno (N-) o metina (HC-); y s es 1 ó 2;





y

en donde R^{34} se selecciona entre el grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , -alquilo C_1-C_3 -(cicloalquilo C_3-C_7); y S_2 es 0, 1, ó 2;



en donde R^{34} y s_2 son como se definen anteriormente;

R^{18} es oxígeno (O) o azufre (S);

R^{20} es $\alpha-R^{20-1}$: $\beta-R^{20-2}$, en donde uno de R^{20-1} y R^{20-2} es H, alquilo C_1-C_6 , y el otro de R^{20-1} o R^{20-2} es H, alquilo C_1-C_6 , fenilo, hidroxilo y -O-(alquilo C_1-C_3);

R^{21} es $\alpha-R^{21-1}$: $\beta-R^{21-2}$, en donde uno de R^{21-1} y R^{21-2} es H, alquilo C_1-C_6 , y el otro de R^{21-1} o R^{21-2} es H, alquilo C_1-C_6 , fenilo, hidroxilo y -O-(alquilo C_1-C_3);

y cuando n_4 es 1, uno de R^{20-1} o R^{20-2} y uno de R^{21-1} o R^{21-2} se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo carbono de 5, 6, ó 7 miembros;

R^{22} es H, F, Cl, Br, I, -CONR³⁵R³⁶, -SONR³⁵R³⁶, CF₃, NR³⁵R³⁶, NO₂, CN, -NR³⁵-CO-R³⁶, -SO₂CF₃, alquilo C_1-C_4 , Si(CH₃)₃ y fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, I y -CO-NR³⁵R³⁶, en donde R^{35} y R^{36} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 y alquilo C_1-C_3 -(cicloalquilo C_3-C_7);

y donde R^{22} y uno de R^{21-1} o R^{21-2} se toman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar un anillo carbono de 5, 6, ó 7 miembros;

R^{23} es H, F, Cl, Br, I, $-\text{CONR}^{37}\text{R}^{38}$, $-\text{SONR}^{37}\text{R}^{38}$, CF_3 , $\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$, NO_2 , CN, $-\text{NR}^{37}-\text{CO}-\text{R}^{38}$, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, alquilo C_1-C_4 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ y fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, I y $-\text{CO}-\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$, en donde R^{37} y R^{38} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 y -alquilo C_1-C_3 - (cicloalquilo C_3-C_7);

R^{24} es H, F, Cl, Br, I, $-\text{CONR}^{39}\text{R}^{40}$, $-\text{SONR}^{39}\text{R}^{40}$, CF_3 , $\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$, NO_2 , CN, $-\text{NR}^{39}-\text{CO}-\text{R}^{40}$, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, alquilo C_1-C_4 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ y fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, I y $-\text{CO}-\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$, en donde R^{39} y R^{40} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 y -alquilo C_1-C_3 - (cicloalquilo C_3-C_7);

R^{25} es H, F, Cl, Br, I, $-\text{CONR}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{SONR}^{41}\text{R}^{42}$, CF_3 , $\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$, NO_2 , CN, $-\text{NR}^{41}-\text{CO}-\text{R}^{42}$, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, alquilo C_1-C_4 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ y fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, I y $-\text{CO}-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$, en donde R^{41} y R^{42} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 y -alquilo C_1-C_3 - (cicloalquilo C_3-C_7);

con la condición que no más de dos de R^{22} , R^{23} , R^{24} y R^{25} no sean H; y

R^{30} se selecciona entre el grupo que consiste de:

fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste de CF_3 , COR^{43} , COOR^{43} , CN, NO_2 , $\text{NR}^{44}-\text{CO}-\text{R}^{45}$, -S- (alquilo C_1-C_6), $\text{NR}^{44}\text{R}^{45}$, o un grupo representado por R^{46} ;

2-, 3- y 4-piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes representados por R^{46} ; y

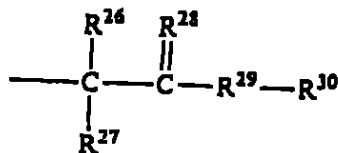
2-, 4- y 5-pirimidinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes representados por R^{46} ;

en donde R^{43} , R^{44} y R^{45} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , -alquilo C_1-C_3 -(cicloalquilo C_3-C_7); y R^{46} se selecciona entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, I, -CO-NR⁴⁴R⁴⁵, -SO₂NR⁴⁴R⁴⁵, OH, SH, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , -OR⁴⁷, -CH₂-(cicloalquilo C_3-C_6), -CH₂-fenilo, cicloalquilo C_3-C_6 , -SO₂CF₃ y -CH₂CF₃, en donde R^{44} y R^{45} son como se definen anteriormente, y R^{47} es alquilo C_1-C_6 ;

y enantiómeros y diastereómeros de los mismos, donde existen, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula (IV) se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 5.877.317, concedida el 2 de marzo de 1999, la cual se incorpora a la presente como referencia. Los compuestos de amina bicíclica aromáticos, así como también los métodos para hacer y usar los compuestos, se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 5.877.317. Más en particular, los compuestos de amina bicíclica aromáticos se reivindican en las reivindicaciones 1-18 de la Patente de los Estados Unidos No. 5.877.317.

Los compuestos preferidos de fórmula (IV) son aquéllos en donde uno de los sustituyentes representados por R^{18-1} o R^{18-2} es H, y el otro sustituyente representado por R^{18-1} o R^{18-2} es un grupo de la fórmula:



en donde R²⁶, R²⁷, R²⁸, R²⁹ y R³⁰ son como se definen anteriormente.

Ejemplos no limitativos de fórmula (IV) para la práctica de la invención incluyen, pero no se limitan, a compuestos seleccionados entre el grupo que consiste de:

- 1-(4-fluorofenil)-4-[2-(isocroman-1-il)etil]piperazina,
- 1-[2-(isocroman-1-il)etil]-4-fenilpiperazina,
- 1-[2-(isocroman-1-il)etil]-4-(4-metoxifenil)piperazina,
- (-)-4-[4-[2-(isocroman-1-il)etil]piperazin-1-il]benzamida, y
- (-)-4-[4-[2-(isocroman-1-il)etil]piperazin-1-il]bencenosulfonamida.

El compuesto preferido es (-)-4-[4-[2-(isocroman-1-il)etil]piperazin-1-il]bencenosulfonamida, o (-)-4-[4-[2-(3,4-dihidro-1H-2-benzopiran-1-il)etil]-1-piperazinil]-bencenosulfonamida, o 4-(4-(2-[(1S)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]etil)-1-piperazinil)bencenosulfonamida (generado por software ACD/Name).

El término "alquilo" como se usa en la presente se refiere a

La observación "C_y-C_z" denota una cadena hidrocarburo que contiene desde y átomos de carbono a z átomos de carbono. Por ejemplo, el término alquilo C₁-C₆ se refiere a un grupo alquilo recto o ramificado de desde aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo, iso-hexilo y similares.

Como se usa en la presente, el término "alquenilo" se refiere a un radical de un hidrocarburo alifático, insaturado, que contiene por lo menos un enlace doble, incluyendo formas ramificadas y no ramificadas. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan, a etenilo, 1-metil-1-etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo y similares.

35 40

El término "alquinilo" como se usa en la presente se refiere a un hidrocarburo alifático, insaturado, que contiene por lo menos un enlace triple, incluyendo formas ramificadas y no ramificadas. Ejemplos de grupos alquinilo son 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-metil-1-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 3-metil-2-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo y similares.

El término "cicloalquilo" como se usa en la presente se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos no aromáticos, que con preferencia contienen desde tres a seis átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Los grupos cicloalquilo también pueden tener grupos alquilo y alcoxi, como se define anteriormente, así como también sustituyentes halo, por ejemplo, bromo, cloro, yodo y flúor.

El término "alquilo sustituido con cicloalquilo" como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente, en donde por lo menos un átomo de carbono del grupo alquilo está unido a un grupo cicloalquilo como se define anteriormente.

Como se usa en la presente, el término "alquilo sustituido con fenilo" se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente, en donde por lo menos un átomo de carbono del grupo alquilo está unido a un grupo fenilo, es decir, un radical sustituido o insustituido derivatizado a partir de benceno que comprende un anillo aromático de 6 miembros.

El término "halógeno" como se usa en la presente se refiere a los átomos de halógeno típicos, por ejemplo, bromo, cloro, yodo y flúor.

El término "hidroxi" se refiere al grupo -OH.

El término "alcoxi" como se refiere en la presente se refiere a un grupo hidrocarburo recto o ramificado como se define anteriormente, unido a la molécula madre a través de un heteroátomo de oxígeno, típicamente por un enlace de

3A 41

carbono a oxígeno. El hidrocarburo del grupo alcoxi con preferencia contiene desde 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alcoxi típicos son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi (1-metilpropoxi), t-butoxi (1,1-dimetiletoxi), n-pentoxi, t-pentoxi (1,1-dimetilpropoxi) y similares.

El término "arilo" como se define en la presente se refiere a un hidrocarburo cíclico aromático, tal como fenilo y naftilo. El grupo arilo, tal como grupos fenilo, opcionalmente se puede sustituir con alquilo, alcoxi o un grupo halo, por ejemplo, bromo, cloro, yodo y flúor. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan, a fenilo, bromofenilo, clorofenilo, yodofenilo, fluorofenilo, bromonaftilo y similares.

El término "ciano" como se usa en la presente se refiere al grupo -CN.

El término "carboxamida" como se usa en la presente se refiere al grupo -CONH₂.

El término "carboxilo" como se usa en la presente se refiere al grupo -COOH.

El término "carboalcoxilo" como se usa en la presente se refiere a un grupo -COOR en donde R es alquilo inferior, tal como carboximetoxi, carboetoxi y similares.

El término "tienilo" como se usa en la presente se refiere al radical derivado de tiofeno.

El término "furilo" como se usa en la presente se refiere al radical derivado de furano, y sus derivados, incluyendo tetrahidrofurano, por ejemplo, tetrahidrofurilo.

El término "pirrol" como se usa en la presente se refiere a todos los isómeros del anillo pirrol, incluyendo 2H-pirrol, pirrol, 2-pirrolina y similares.

El término "cicloalquilmetilo" como se usa en la presente se refiere a un grupo cicloalquilo unido al compuesto madre por un grupo metileno (-CH₂-).

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas propiedades y/o sustancias que son aceptables para el paciente desde un punto de vista farmacológico/toxicológico, y para el químico farmacéutico que las fabrica desde un punto de vista físico/químico, en relación a la composición, formulación, estabilidad, aceptación del paciente y biodisponibilidad. Más en particular, el término "sales farmacéuticamente aceptables" como se usa en la presente se refieren a sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos del compuesto madre.

Las dosificaciones a ser suministradas con los compuestos mencionados anteriormente pueden ser fácilmente determinadas por un físico experto con experiencia en la prescripción de drogas biológicamente activas diseñadas para modular el sistema nervioso central, el movimiento y desórdenes psicológicos y fisiológicos relacionados, con preferencia los desórdenes que se describen en la presente. Si bien el agente activo en general se administra una vez por día o dos veces por día, se puede administrar, más o menos frecuentemente, como fuera adecuado, y en las dosificaciones deseadas para el paciente particular.

Se puede usar cualquier preparación farmacéutica convencional, por ejemplo, que consista esencialmente de un portador farmacéutico inerte y una dosis efectiva de la sustancia activa, por ejemplo, tabletas simples o revestidas, cápsulas, píldoras, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, supositorios, parche transdérmico y otros medios útiles para el suministro del agente activo. Con preferencia, el agente activo es formulado en tabletas de dosis orales.

Las tabletas de dosis orales preferidas comprenden el agente activo y un portador farmacéuticamente aceptable. El portador farmacéuticamente aceptable preferido puede comprender uno o más excipientes inertes, por ejemplo, manitol, almidón de maíz, sílice coloidal, povidona y estearato de magnesio.

Las tabletas que contienen compuestos de amina heterocíclica, compuestos de fenilazacicloalcano y cabergolina o compuestos del tipo cabergolina típicamente incorporan, en mg/tableta, las siguientes cantidades de agente activo: 0,125, 0,25, 0,5, 1,0, 1,25 y 1,5 mg. La dosis inicial preferida para la administración de estos compuestos es aproximadamente 0,125 mg/día, suministrados al paciente tres veces por día (tid). La dosis puede incrementarse desde la dosificación inicial a una cantidad superior que incrementa cada cinco a siete días hasta una dosis máxima de 10 mg/día. Una dosificación diaria total más alta preferida es aproximadamente 6 mg/día. Una dosificación más alta más preferida es aproximadamente 4,5 mg/día a 5 mg/día.

Las dosificaciones de los compuestos de amina bicíclica aromáticos pueden ser desde aproximadamente 5 mg del agente activo de amina bicíclica aromático, a aproximadamente 120 mg del agente activo de amina bicíclica aromático por día. Con preferencia, un agente activo de amina bicíclica aromático se administra en una cantidad de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 100 mg/día. Con más preferencia, un agente activo de amina bicíclica aromático se administra en una cantidad de aproximadamente 40 mg/día a aproximadamente 80 mg/día. Los compuestos de amina bicíclica aromáticos, como otros compuestos adecuados para la invención, se pueden administrar a una intensidad de dosis inicial que más tarde se incrementa a una dosis diaria máxima adecuada.

Para el tratamiento de los desórdenes adictivos que se describen en la presente, la droga también puede ser suministrada en formato masticable, tal como una goma de mascar. La cantidad de droga activa incluida en una base masticable puede ser la mitad de la dosificación sugerida anteriormente para la tableta, por ejemplo, iniciando con aproximadamente 0,075 mg de cabergolina por cuadrado de goma de mascar administrados tid, y seguido por niveles superiores

luego de que el paciente muestra tolerancia a la droga. Las dosificaciones de las gomas de mascar contempladas dentro del alcance de la invención incluyen por lo menos 0,075, 0,10, 0,125, 0,150 mg/día, además de las mencionadas para una tableta para compuestos de amina heterocíclicos, compuestos de fenilazacicloalcano y cabergolina o compuestos del tipo cabergolina. Asimismo, las dosificaciones contempladas para los compuestos de amina bicíclica aromáticos incluyen desde aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 125 mg/día. Se pueden proporcionar uno o dos cuadrados de goma de mascar al paciente, hasta tres veces por día, de acuerdo con la necesidad terapéutica del recipiente.

La administración transdérmica, tal como con una aplicación de parche para la piel, y la terapia de inhalación, tal como con un inhalador, también se contemplan, donde el parche o el inhalador suministrarían niveles deseados del agente activo al paciente. Un parche transdérmico que contiene el agente activo también se podría combinar con un parche que contiene nicotina, para eliminar el anhelo de un paciente de consumir productos que contiene tabaco.

La droga primero se administra típicamente a un paciente a una baja dosificación, para evitar posibles náuseas que puedan producirse con las dosis iniciales más altas. Luego la dosis se valora hasta niveles superiores, hasta que se logra un efecto terapéutico adecuado.

El rango de dosis efectivo puede ser desde 0,01 mg/día a aproximadamente 10,0 mg/día por paciente para una amina heterocíclica, fenilazacicloalcano, cabergolina, o derivado del tipo cabergolina. La dosis efectiva preferida es una cantidad del agente activo entre aproximadamente 0,125 mg/día y aproximadamente 6 mg/día. La dosis efectiva más preferida es una cantidad del agente activo entre aproximadamente 0,375 mg/día a aproximadamente 5 mg/día. Una dosis efectiva especialmente preferida es una cantidad del agente activo

entre aproximadamente 0,75 mg/día y 4,5 mg/día para un paciente. Además de ser administrado por ruta oral o intravenosa, el agente activo también se puede administrar de manera transdérmica o por inhalación.

En la práctica de la invención, típicamente una dosis inicial de aproximadamente 0,125 mg/día, administrada tres veces por día, se aumenta a manera de incremento cada cinco a siete días, hasta que se logra un efecto terapéutico óptimo. La dosificación puede ser valorada para lograr un efecto terapéutico máximo, siempre y cuando el paciente no experimente efectos colaterales intolerables. Una persona experta en el arte del suministro de medicamentos, tal como un médico o farmacéutico, puede determinar el nivel óptimo de dosificación luego de considerar la edad, el tamaño, los antecedentes médicos, la respuesta y la tolerancia de la droga, de un paciente.

Los desórdenes adictivos y desórdenes del uso de sustancias psicoactivas, tales como desórdenes de intoxicación, desórdenes de inhalación, adicción al alcohol, adicción al tabaco y/o adicción a la nicotina, se pueden tratar de acuerdo con la invención. La adicción al tabaco y a la nicotina se tratarían con el objetivo de lograr ya sea que el paciente deje de fumar, o por lo menos reduzca la ingestión de tabaco y/o nicotina. Las descripciones generales de desórdenes adictivos, incluyendo desórdenes relacionados con intoxicación, inhalantes y adicción al tabaco o adicción a la nicotina, pueden hallarse en muchas fuentes estándares. Las adicciones y comportamientos que pueden tratarse por medio de la invención se describen adicionalmente en, por ejemplo, *The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry, Second Edition*, editado por Robert E. Hales, Stuart C. Yudofsky y John A. Talbott, 1994, incorporado a la presente como referencia, especialmente las páginas 401 *et. seq.*, sección sobre "Nicotina", incorporado como referencia; y *Manual of Psychiatric Therapeutics, Second*

Edition, editado por Richard I. Shade, incorporado como referencia, especialmente la página 85 del Capítulo 11, titulado "Hipnosis".

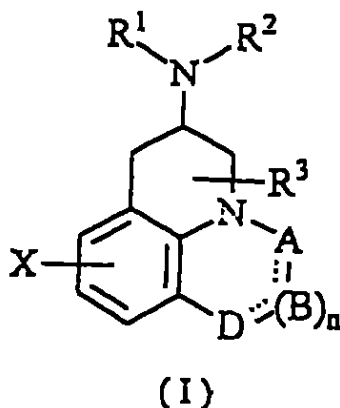
El método es particularmente útil para el tratamiento y alivio de desórdenes del uso de alcohol y otras sustancias psicoactivas, tales como, por ejemplo, desórdenes relacionados con intoxicación o inhalantes, más en particular, adicción al tabaco o a la nicotina. El efecto de la invención sobre la adicción al tabaco más en particular involucra la administración del agente activo de una manera y forma que reduzcan los síntomas de la enfermedad. En particular, el aspecto de la invención relacionado con el tabaco y/o con la nicotina se puede usar para reducir o detener la inhalación o mascado de materiales que contienen nicotina, por un paciente.

Sin otra elaboración, se cree que una persona experta en el arte puede, usando la descripción precedente, poner en práctica la invención a su máximo alcance. Aquéllos expertos en el arte reconocerán sin dificultad variaciones apropiadas de los procedimientos, tanto en cuanto a reactivos como en cuanto a condiciones y técnicas de reacción.

REIVINDICACIONES

1. El uso de un agente activo seleccionado entre el grupo que consiste de una amina heterocíclica, un fenilazacicloalcano, una cabergolina, una amina bicíclica aromática y derivados o sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de dichos agentes activos para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o supresión de los síntomas de por lo menos un desorden seleccionado entre desórdenes adictivos, desórdenes del uso de sustancias psicoactivas, desórdenes de intoxicación, desórdenes de inhalación, adicción al alcohol, adicción al tabaco y adicción a la nicotina.

2. El uso de la reivindicación 1, en donde el agente activo es una amina heterocíclica de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde:

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{3-5} , alquinilo C_{3-5} , cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-6} sustituido con cicloalquilo C_{4-10} o fenilo, o R^1 y R^2 están unidos para formar una amina cíclica C_{3-7} que puede contener heteroátomos adicionales y/o insaturación;

n es 0 ó 1;

46-48

X es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, alcoxi, ciano, carboxamida, carboxilo, o carboalcoxi;

A es CH, CH₂, CH-halógeno, CHCH₃, C=O, C=S, C-SCH₃, C=NH, C-NH₂, C-NHCH₃, C-NHCOOCH₃, C-NHCN, SO₂, o N;

B es CH₂, CH, CH-halógeno, C=O, N, NH, N-CH₃, u O; y

D es CH, CH₂, CH-halógeno, C=O, O, N, NH, o N-CH₃.

3. El uso de la reivindicación 2, en donde:

D es N o NH, n es 0, y R¹, R², R³, X, A y B son como se definen en la reivindicación 2; o

A es CH, CH₂, CHCH₃, C=O, C=S, C-SCH₃, C=NH, C-NH₂, C-NHCH₃, C-NHCOOCH₃, o C-NHCN, y R¹, R², R³, n, X, B y D son como se definen en la reivindicación 2; o

A es CH o C=O, y R¹, R², R³, n, X, B y D son como se definen en la reivindicación 2.

4. El uso de la reivindicación 2, en donde el agente activo se selecciona entre el grupo que consiste de:

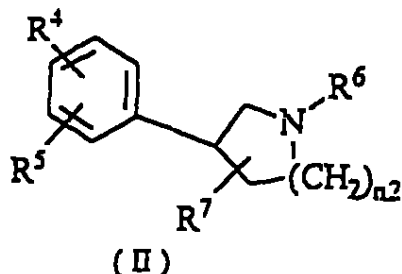
(5R)-5-(metilamino)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-(2H)-ona;

(5R)-5-(metilamino)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-tione;

(5R)-5-(metilamino)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-tione maleato; y

(5R)-5-(metilamino)-5,6-dihidro-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolina-2(1H)-tione 2-butanodioanato.

5. El uso de la reivindicación 1, en donde el agente activo es un compuesto de fenilazacicloalcano de la fórmula:



49
97

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

n_2 es 0-3;

R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, -OH, CN, CH_2CN , $2-CF_3$, $4-CF_3$, CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , $CH=CF_2$, $(CH_2)_2CF_3$, etenilo, 2-propenilo, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 , SSO_2CF_3 , COR^7 , $COOR^7$, $CON(R^7)_2$, $SO_{x1}CH_3$, en donde x_1 es 0-2, $SO_{x1}CF_3$, $O(CH_2)_{x1}CF_3$, $SO_2N(R^7)_2$, $CH=NOR^7$, $COCOOR^7$, $COCOON(R^7)_2$, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , CH_2OR^7 , $CH_2(R^7)_2$, $NR^7SO_2CF_3$, NO_2 , halógeno, un fenilo en las posiciones 2, 3 ó 4, tienilo, furilo, pirrol, oxazol, tiazol, N-pirrolina, triazol, tetrazol, o piridina; siempre que por lo menos uno de R^4 y R^5 sea un sustituyente que no es hidrógeno, y siempre que cuando R^4 o R^5 es -OH, R^7 no es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno, CF_3 , CH_2CF_3 , alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{4-9} -metilo, alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, $-(CH_2)_m-R^6$, en donde m es 1-8, CH_2SCH_3 o un alquilo C_{4-8} enlazado a dicho nitrógeno y uno de sus átomos de carbono adyacentes inclusive, para formar una estructura heterocíclica;

R^7 es independientemente hidrógeno, CF_3 , CH_2CF_3 , alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{4-9} -metilo, alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, $-(CH_2)_m-R^6$, en donde m es 1-8;

R^8 es fenilo opcionalmente sustituido con un CN, CF_3 , CH_2CF_3 , alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{4-9} -metilo, alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, $-NR^9CONR^9R^{10}$, o $-CONR^9R^{10}$; y

R^9 y R^{10} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilmetilo C_{4-9} , alquenilo C_{2-8} , o alquinilo C_{2-8} .

80
48

6. El uso de la reivindicación 5, en donde:

R^4 es CN, y n_2 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definen en la reivindicación 5; o

R^5 es H, R^6 es n-propilo, y n_2 , R^4 y R^7 son como se definen en la reivindicación 5; o

R^4 es $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, y n_2 y R^5 - R^7 son como se definen en la reivindicación 5;

o

R^5 es H, R^6 es alquilo C_{1-8} , y n_2 , R^4 y R^7 son como se definen en la reivindicación 5; o

R^4 es 3-OH, R^5 es H, R^6 es n-propilo, R^7 es un alquilo C_{1-8} , y n es como se define en la reivindicación 5; o

n_2 es 2, y R^4 - R^7 son como se definen en la reivindicación 5; o

n_2 es 0, y R^4 - R^7 son como se definen en la reivindicación 5.

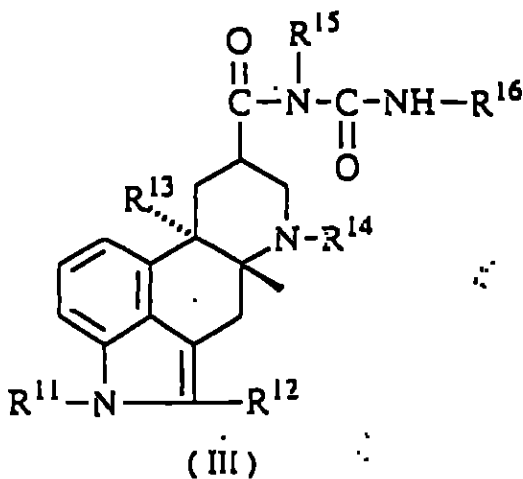
7. El uso de la reivindicación 5, en donde el compuesto de fenilazacicloalcano se selecciona entre el grupo que consiste de:

(3S)-3-[3-(metilsulfonil)fenil]-1-propilpiperidina, clorhidrato;

(3S)-3-[3-(metilsulfonil)fenil]-1-propilpiperidina, bromhidrato; y

(3S)-3-[3-metilsulfonil]fenil]-1-propilpiperidina, (2E)-2-butanodioato.

8. El uso de la reivindicación 1, en donde el agente activo es una cabergolina de la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde:

R^{11} es hidrógeno o metilo;

R^{12} es independientemente hidrógeno, halógeno, metilo, formilo, $S-R^{17}$, o $SO-R^{17}$, en donde R^{17} es alquilo C_1-C_4 o fenilo;

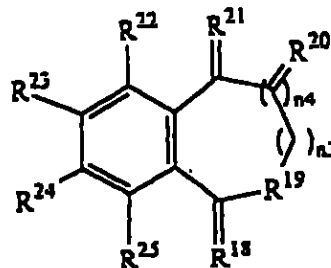
R^{13} es hidrógeno o metoxi;

R^{14} es independientemente alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_1-C_4 , alquinilo C_1-C_4 , bencilo, o fenilo; y

R^{15} y R^{16} son cada uno independientemente alquilo C_1-C_4 , ciclohexilo, bencilo, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o metoxi, o $(CH_2)_{n3}N(CH_3)_2$, en donde $n3$ es un entero.

9. El uso de la reivindicación 8, en donde el agente activo es 1-((6-alilergolin-8 β -il)carbonil)-1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etilurea.

10. El uso de la reivindicación 1, en donde el agente activo es un compuesto de amina bicíclica aromático de la fórmula:



(IV)

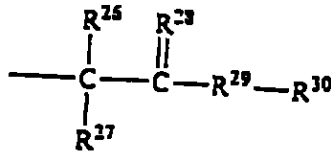
en donde:

$n3$ es 0 ó 1;

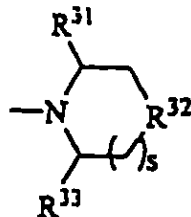
$n4$ es 0 ó 1, siempre que R^{20} no esté presente cuando $n4$ es 0;

SD S2

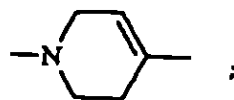
R^{18} es $\alpha-R^{18-1}$: $\beta-R^{18-2}$ donde uno de R^{18-1} o R^{18-2} se selecciona entre el grupo que consiste de H, o alquilo C_{1-6} , y el otro de R^{18-1} o R^{18-2} es un grupo de la fórmula:

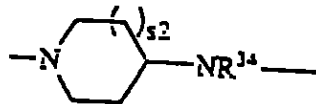


en donde R^{26} y R^{27} se seleccionan independientemente entre H o alquilo C_1-C_6 ; R^{28} es oxígeno (O) o R^{28} es $\alpha-R^{28-1}$: $\beta-R^{28-2}$, en donde R^{28-1} y R^{28-2} se seleccionan independientemente entre H o alquilo C_1-C_6 ; R^{29} se selecciona entre el grupo que consiste de:



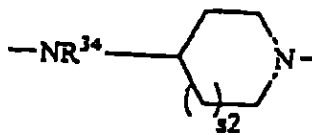
en donde R^{31} y R^{33} se seleccionan independientemente entre H o alquilo C_1-C_6 ; R^{32} es nitrógeno (N-) o metina (HC-); y s es 1 ó 2;





y

en donde R^{34} se selecciona entre el grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_5 , cicloalquilo C_3-C_7 , -alquilo C_1-C_3 -(cicloalquilo C_3-C_7); y s_2 es 0, 1, ó 2;



en donde R^{34} y s_2 son como se definen anteriormente;

R^{19} es oxígeno (O) o azufre (S);

R^{20} es $\alpha-R^{20-1}$: $\beta-R^{20-2}$, en donde uno de R^{20-1} y R^{20-2} es H, alquilo C_1-C_6 , y el otro de R^{20-1} o R^{20-2} es H, alquilo C_1-C_6 , fenilo, hidroxilo y -O-(alquilo C_1-C_3);

R^{21} es $\alpha-R^{21-1}$: $\beta-R^{21-2}$, en donde uno de R^{21-1} y R^{21-2} es H, alquilo C_1-C_5 , y el otro de R^{21-1} o R^{21-2} es H, alquilo C_1-C_6 , fenilo, hidroxilo y -O-(alquilo C_1-C_3);

y cuando n_4 es 1, uno de R^{20-1} o R^{20-2} y uno de R^{21-1} o R^{21-2} se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo carbono de 5, 6, ó 7 miembros;

R^{22} es H, F, Cl, Br, I, -CONR³⁵R³⁶, -SONR³⁵R³⁶, CF₃, NR³⁵R³⁶, NO₂, CN, -NR³⁵-CO-R³⁶, -SO₂CF₃, alquilo C_1-C_4 , Si(CH₃)₃ y fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, I y -CO-NR³⁵R³⁶, en donde R^{35} y R^{36} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 y alquilo C_1-C_3 -(cicloalquilo C_3-C_7);

y donde R^{22} y uno de R^{21-1} o R^{21-2} se toman junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos para formar un anillo carbono de 5, 6, ó 7 miembros;

R^{23} es H, F, Cl, Br, I, $-\text{CONR}^{37}\text{R}^{38}$, $-\text{SONR}^{37}\text{R}^{38}$, CF_3 , $\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$, NO_2 , CN, $-\text{NR}^{37}-\text{CO}-\text{R}^{38}$, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, alquilo C_1-C_4 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ y fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, I y $-\text{CO}-\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$, en donde R^{37} y R^{38} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 y -alquilo C_1-C_3 - (cicloalquilo C_3-C_7);

R^{24} es H, F, Cl, Br, I, $-\text{CONR}^{39}\text{R}^{40}$, $-\text{SONR}^{39}\text{R}^{40}$, CF_3 , $\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$, NO_2 , CN, $-\text{NR}^{39}-\text{CO}-\text{R}^{40}$, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, alquilo C_1-C_4 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ y fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, I y $-\text{CO}-\text{NR}^{39}\text{R}^{40}$, en donde R^{39} y R^{40} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 y -alquilo C_1-C_3 - (cicloalquilo C_3-C_7);

R^{25} es H, F, Cl, Br, I, $-\text{CONR}^{41}\text{R}^{42}$, $-\text{SONR}^{41}\text{R}^{42}$, CF_3 , $\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$, NO_2 , CN, $-\text{NR}^{41}-\text{CO}-\text{R}^{42}$, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, alquilo C_1-C_4 , $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ y fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, I y $-\text{CO}-\text{NR}^{41}\text{R}^{42}$, en donde R^{41} y R^{42} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 y -alquilo C_1-C_3 - (cicloalquilo C_3-C_7);

con la condición que no más de dos de R^{22} , R^{23} , R^{24} y R^{25} no sean H; y

R^{30} se selecciona entre el grupo que consiste de:

fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste de CF_3 , COR^{43} , COOR^{43} , CN, NO_2 , $\text{NR}^{44}-\text{CO}-\text{R}^{45}$, $-\text{S}$ - (alquilo C_1-C_6), $\text{NR}^{44}\text{R}^{45}$, o un grupo representado por R^{46} ;

2-, 3- y 4-piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes representados por R^{48} ; y

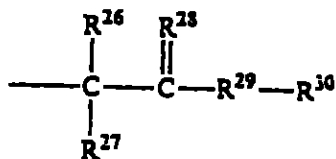
2-, 4- y 5-pirimidinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes representados por R^{46} ;

en donde R^{43} , R^{44} y R^{45} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , -alquilo C_1-C_3 -(cicloalquilo C_3-C_7); y R^{46} se selecciona entre el grupo que consiste de F, Cl, Br, I, $-\text{CO}-\text{NR}^{44}\text{R}^{45}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{44}\text{R}^{45}$, OH, SH, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-\text{OR}^{47}$, $-\text{CH}_2$ -(cicloalquilo C_3-C_6), $-\text{CH}_2$ -fenilo, cicloalquilo C_3-C_6 , $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, en donde R^{44} y R^{45} son como se definen anteriormente, y R^{47} es alquilo C_1-C_6 ; y

enantiómeros y diastereómeros del mismo, donde existen, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

11. El uso de la reivindicación 10, en donde:

uno de los sustituyentes representados por R^{18-1} o R^{18-2} es H, y el otro sustituyente representado por R^{18-1} o R^{18-2} es un grupo de la fórmula:



en donde R^{26} , R^{27} , R^{28} , R^{29} y R^{30} son como se definen en la reivindicación 10.

12. El uso de la reivindicación 10, en donde el agente activo se selecciona entre el grupo que consiste de:

1-(4-fluorofenil)-4-[2-(isocroman-1-il)etil]piperazina;

1-[2-(isocroman-1-il)etil]-4-fenilpiperazina;

1-[2-(isocroman-1-il)etil]-4-(4-metoxifenil)piperazina;

(-)-4-[4-[2-(isocroman-1-il)etil]piperazin-1-il]benzamida; y

54⁵⁶

(-)-4-[4-[2-(isocroman-1-il)etil]piperazin-1-il]bencenosulfonamida.

13. El uso de la reivindicación 1, en donde el agente activo se usa para el tratamiento o mejoramiento del tratamiento de adicción al tabaco y/o a la nicotina.
14. El uso de la reivindicación 1, en donde el agente activo se usa para reducir el deseo de consumir productos que contienen tabaco y/o nicotina.
15. El uso de la reivindicación 1, en donde el agente activo se usa para reducir el consumo de cigarrillos y/o el mascado de productos que contienen tabaco o nicotina.
16. El uso de la reivindicación 1, en donde el agente activo se administra al paciente tres veces por día.
17. El uso de la reivindicación 1, en donde el agente activo se selecciona entre el grupo que consiste de una amina heterocíclica, un fenilazacicloalcano y una cabergolina, administrado en una dosis de aproximadamente 0,01 mg/día a aproximadamente 10,0 mg/día.
18. El uso de la reivindicación 17, en donde el agente activo se selecciona entre el grupo que consiste de una amina heterocíclica, un fenilazacicloalcano, una cabergolina y un derivado del tipo cabergolina, administrado en una dosis de aproximadamente 0,125 mg/día a aproximadamente 6 mg/día.
19. El uso de la reivindicación 18, en donde el agente activo se administra en una cantidad desde aproximadamente 0,375 mg/día a aproximadamente 5 mg/día.
20. El uso de la reivindicación 19, en donde el agente activo se administra en una cantidad desde aproximadamente 0,75 mg/día a aproximadamente 4,5 mg/día.
21. El uso de la reivindicación 17, en donde una dosis inicial del agente activo de aproximadamente 0,125 mg/día, administrada al paciente tres veces por

55

día, es valorada a niveles superiores cada cinco a siete días, hasta que se logra efecto terapéutico.

22. El uso de la reivindicación 1, en donde el agente activo es una amina bicíclica aromática administrada en una cantidad de desde aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 120 mg/día.

23. El uso de la reivindicación 22, en donde la amina bicíclica aromática se administra en una cantidad de desde aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 100 mg/día.

24. El uso de la reivindicación 23, en donde la amina bicíclica aromática se administra en una cantidad de desde aproximadamente 40 mg/día a aproximadamente 80 mg/día.

25. El uso de la reivindicación 22, en donde una dosis inicial del agente activo de aproximadamente 5 mg/día, se administra al paciente tres veces por día, y es valorada a niveles superiores cada cinco a siete días, hasta que se logra efecto terapéutico.

TRANSLACION OFICIAL No. 2003-02-18-080
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PATENTE/Expediente No. 00287

TRASPASO

Título: COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE DESORDENES
ADICTIVOS

Inventores: Richard W. Anderson, Sylvia S. McBrinn, David W. Robertson y
Robert C. Marshall

No. Serial: 60/225.714

Fecha de Registro: 16 de agosto de 2000

Expediente No.: 00287

País: EE.UU.

Como inventor mencionado a continuación, mediante el presente declaro que:

Mi dirección postal es como se indica más adelante bajo mi firma y soy el inventor
de las invenciones o descubrimientos (en adelante llamadas INVENCIONES)
según se describen en la solicitud de patente (en adelante llamada SOLICITUD)

según se describen en la solicitud de patente (en adelante llamada SOLICITUD) anteriormente identificada. En consideración de una valiosa contrapartida, recibo de lo cual se reconoce por el presente, mediante el presente cedo y transfiero a PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, una corporación del Estado de Delaware que tiene su lugar de negocios en Kalamazoo, Michigan, sus sucesores y cesionarios, todo mi interés en, y el derecho completo y exclusivo sobre, las INVENCIONES, la SOLICITUD y todas las solicitudes relacionadas (incluyendo todas las divisiones, reemisiones, continuaciones y extensiones de las mismas) y todas las contrapartes en otros países, y cualquiera y todas las Patentes de Invención (y certificados de invención o certificados semejantes) (PATENTES en el presente) que pudiesen ser otorgados con base en las INVENCIONES o la SOLICITUD o solicitudes relacionadas o contrapartes en otros países; siendo dicha transferencia y cesión aplicable en todo el mundo. Por el presente autorizo y le solicito a los funcionarios de las oficinas de patentes en cualquier y en todos los países del mundo para que emitan cualquiera y todas las PATENTES, cuando fuesen otorgadas, a PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, sus sucesores y cesionarios, como el cesionario de todos mis derechos, títulos e intereses en y sobre la misma. Acepto que informaré a PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, o a sus representantes, cualquier hecho que yo sepa respecto a la invención; testificaré en cualquier proceso legal; firmaré todos los papeles legales; firmaré todas las solicitudes de división, continuación, sustitución, renovación y reemisión;

58 6

firmaré todos los documentos de cesión necesarios para que cualquiera y todas las PATENTES sean emitidas a PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; haré todos los juramentos legales; y en general haré todo lo que sea posible para ayudar a PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, sus sucesores y cesionarios, para obtener y hacer cumplir la protección apropiada de la INVENCION en cualquiera y en todos los paises del mundo.

NOMBRE COMPLETO DEL PRIMER/UNICO INVENTOR: Richard W. Anderson	
Firma del Inventor: (firma: ilegible)	
Dirección: 18 Southgate Drive, Annandale, NJ 08801	
Estado de New Jersey	
Condado de Somerset	
El día 29 de noviembre de 2000, compareció personalmente ante mí el inventor anteriormente mencionado y firmó el instrumento anterior y reconoció que el mismo es un acto y acción de su propia voluntad en y para los fines expresados en dicho instrumento.	
SELLO	(firma: ilegible)
	Notario Público

59 67

Sello del Notario:

Lisa M. Perez

Notario Público de New Jersey

Mi comisión expira el 9 de diciembre de 2002

**NOMBRE COMPLETO DEL SEGUNDO INVENTOR/CONJUNTO: Sylvia S.
McBrinn**

Firma del Inventor: (firma: ilegible)

Dirección: 56 Sandbrook Headquarters Road, Stockton, NJ 08559

Estado de New Jersey

Condado de Somerset

El día 29 de noviembre de 2000, compareció personalmente ante mí el inventor anteriormente mencionado y firmó el instrumento anterior y reconoció que el mismo es un acto y acción de su propia voluntad en y para los fines expresados en dicho instrumento.

SELLO

(firma: ilegible)

Notario Público

Sello del Notario:

Lisa M. Perez

60 62

Notario Público de New Jersey

Mi comisión expira el 9 de diciembre de 2002

NOMBRE COMPLETO DEL TERCER INVENTOR/CONJUNTO: David W.	
	Robertson
Firma del Inventor: (firma: ilegible)	
Dirección: 9158 Weathervane Trail, Galesburg, MI 49053	
Estado de Michigan	
Condado de Kalamazoo	
El día 20 de diciembre de 2000, compareció personalmente ante mí el inventor anteriormente mencionado y firmó el instrumento anterior y reconoció que el mismo es un acto y acción de su propia voluntad en y para los fines expresados en dicho instrumento.	
SELLO	(firma: ilegible)
	Notario Público

NOMBRE COMPLETO DEL CUARTO INVENTOR/CONJUNTO: Robert C.

Marshall

Firma del Inventor: (firma: ilegible)

Dirección: 7560 Fieldwood Circle, Mattawan, MI 49071

Estado de Michigan

Condado de Kalamazoo

El día 15 de diciembre de 2000, compareció personalmente ante mí el inventor anteriormente mencionado y firmó el instrumento anterior y reconoció que el mismo es un acto y acción de su propia voluntad en y para los fines expresados en dicho instrumento.

SELLO

(firma: ilegible)

Notario Público

Sello del Notario:

Debra J. Marquette

Notario Público, Condado de Kalamazoo, MI

Mi comisión expira el 9/25/2004

62 ⁶⁴

CERTIFICADO NOTARIAL

Estado de Illinois

Condado de Cook

Yo, el suscrito, mediante el presente certifico que la copia adjunta es una copia verdadera y correcta de la Cesión entre Richard W. Anderson, Sylvia S. McBrinn, David W. Robertson y Robert C. Marshall y Pharmacia & Upjohn Company.

En testimonio de lo cual, coloco mi firma y sello oficial.

(firma: ilegible)

Kristin J. Matthews

Fechado: 15 de enero de 2003

(firma: ilegible)

Firma del Notario

Sello Oficial

Jill Anderfuren

Notario Público, Estado de Illinois

Mi comisión expira el 11/03/03

63 68

Estado de Illinois
Secretario de Estado
Springfield, Illinois

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Jill Anderfuren
3. actuando como Notario Público, Condado de Cook
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

CERTIFICADO

5. En Springfield, Illinois
6. el día 17 de enero de 2003
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. 66631
9. Sello/Estampilla
10. Firma: ilegible

Sello del Estado de Illinois

Jesse White

Secretario de Estado

Estado de Illinois

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anta Escobar de Tamayo
ANTA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

América Latina

011996

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 FEB 21 A 10:54

2003

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

64 66

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 20 de febrero de 2003, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by JILL ANDERFUREN

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, COOK COUNTY

4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Springfield, Illinois

6. JANUARY 17, 2003

7. by the Secretary of State, State of Illinois

8. No. 66631

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

66 68

NOTARIAL CERTIFICATE

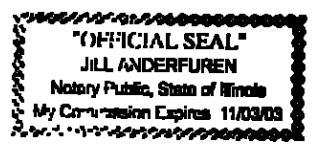
State of Illinois)
County of Cook) ss
)

I, the undersigned hereby certify that the attached is a true and correct copy of the
Assignment between Richard W. Anderson, Sylvia S. McBrinn, David W. Robertson and Robert
C. Marshall and Pharmacia & Upjohn Company.

WITNESS my hand and official seal.

Kristin J. Matthews
Kristin J. Matthews
Dated: January 15, 2003

Jill Anderfuren
Notary's Signature



67 69

PATENT/Docket No.: 00287**ASSIGNMENT****Title: COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF ADDICTIVE DISORDERS****Inventors:** Richard W. Anderson, Sylvia S. McBrinn, David W. Robertson and Robert C. Marshall**Serial No.:** 60/225,714 **Filing Date:** August 16, 2000**Docket No.:** 00287 **Country:** USA

As a below-named inventor, I hereby declare that:

My post office address is as stated below under my signature and I am named as inventor of the inventions or discoveries (herein INVENTIONS) as described in the patent application (herein APPLICATION) identified above. In view of valuable consideration, receipt thereof being hereby acknowledged, I do hereby assign and transfer unto PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, a corporation of the State of Delaware having a place of business at Kalamazoo, Michigan, its successors and assigns, my entire interest in, and the full and exclusive right to, the INVENTIONS, the APPLICATION and all related applications (including all divisions, reissues, continuations, and extensions thereof) and all counterparts in other countries, and any and all Letters Patent (and certificates of invention or similar certificates) (herein PATENTS) which may be granted based upon the INVENTIONS or the APPLICATION or related applications or counterparts in other countries; said transfer and assignment being applicable throughout the world. I hereby authorize and request officials of patent offices in any and all countries of the world to issue any and all of the PATENTS, when granted, to PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, its successors and assigns, as the assignee of my entire right, title, and interest in and to the same. I agree that I will communicate to PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, or its representatives, any facts known to me respecting the invention; testify in any legal proceedings; sign all lawful papers; execute all divisional, continuation, substitution, renewal, and reissue applications; execute all necessary assignment papers to cause any and all of the PATENTS to be issued to PHARMACIA & UPJOHN COMPANY; make all rightful oaths; and generally do everything possible to aid

68 70

PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, its successors and assigns, to obtain and enforce proper protection for the INVENTION in any and all countries throughout the world

FULL NAME OF FIRST/SOLE INVENTOR: Richard W. Anderson

Signature of Inventor: *Richard W. Anderson*

Address: 18 Southgate Drive, Annandale, NJ 08801

STATE OF NEW JERSEY

COUNTY OF Somerset

On Nov 29, 2000, the above-named inventor personally appeared before me and executed the foregoing instrument and acknowledged the same to be his/her free act and deed in and for the purposes set forth in said instrument.

SEAL _____

Lisa M. Perez
Notary Public

LISA M. PEREZ
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Dec. 9, 2002

FULL NAME OF SECOND/JOINT INVENTOR Sylvia S. McBrinn

Signature of Inventor: *Sylvia S. McBrinn*

Address: 56 Sandbrook Headquarters Road, Stockton, NJ 08559

STATE OF NEW JERSEY

COUNTY OF Somerset

On Nov 29, 2000, the above-named inventor personally appeared before me and executed the foregoing instrument and acknowledged the same to be his/her free act and deed in and for the purposes set forth in said instrument.

SEAL _____

Lisa M. Perez
Notary Public

LISA M. PEREZ
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Dec. 9, 2002

69 37

FULL NAME OF THIRD/JOINT INVENTOR:

David W. Robertson

Signature of Inventor:

David W. Robertson

Address: 9158 Weathervane Trail, Galesburg, MI 49053

STATE OF MICHIGAN

COUNTY OF Kalamazoo

On December 20, 2000, the above-named inventor personally appeared before me and executed the foregoing instrument and acknowledged the same to be his/her free act and deed in and for the purposes set forth in said instrument.

SEAL

Debra J. Marquette
Notary Public

FULL NAME OF FOURTH/JOINT INVENTOR:

Robert C. Marshall

Signature of Inventor:

Robert C. Marshall

Address: 7560 Fieldwood Circle, Mattawan, MI 49071

STATE OF MICHIGAN

COUNTY OF Kalamazoo

On December 15, 2000, the above-named inventor personally appeared before me and executed the foregoing instrument and acknowledged the same to be his/her free act and deed in and for the purposes set forth in said instrument.

SEAL

Debra J. Marquette
Notary Public

DEBRA J. MARQUETTE
Notary Public, Kalamazoo County, MI
My Commission Expires 8/25/2004

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT.

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

☒ 1
☒ 1
☒ 24
☐
☒ 2 y 3

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

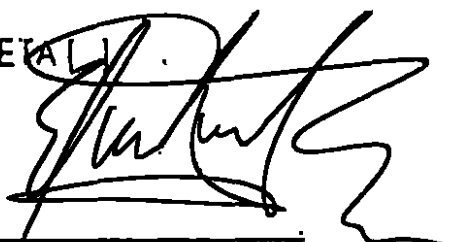
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐



Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 83021690 00000000

Folios: 71

Fecha (AMD): 2003-03-14 11:23:43

Trámite : 811 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
 Conmutador: 334 12 21-2-3-4
 Fax: 281 31 25 e-mail: info@sc.gov.co
 Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia