



Organización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-83333

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO METODOS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON
SUSTANCIAS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/325
A61P25/30

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO BEERSE, BELGICA

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C., 29/01/2008

SS



No. 08-008333-00000-0000

Fecha: 2008-01-29 15:12:20
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

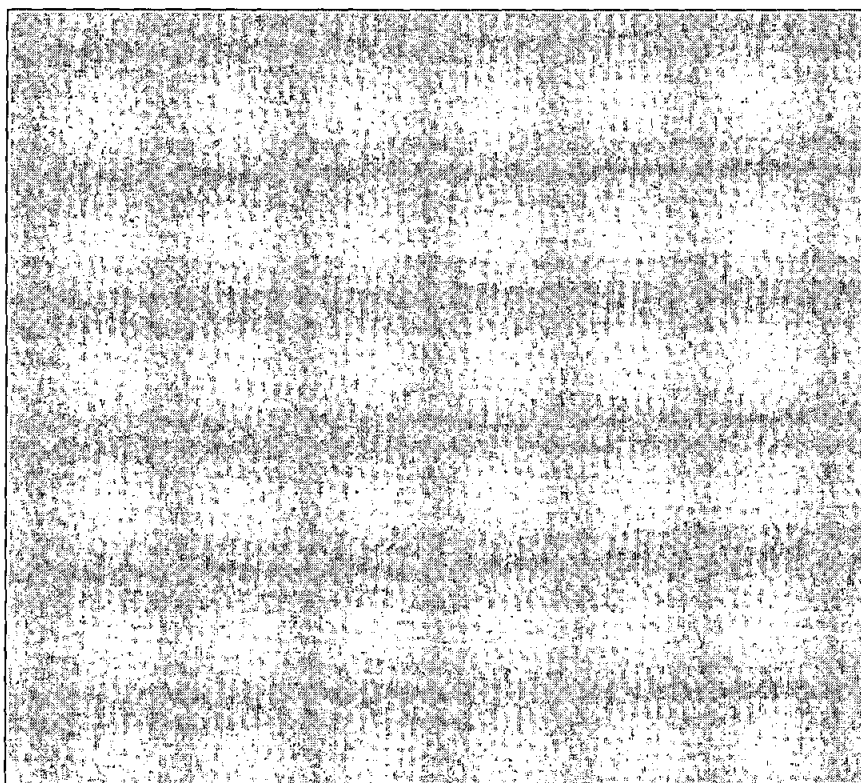
Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASE NACIONAL
Folios: 64

**FORMULARIO ÚNICO 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: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica Lugar de Constitución: Bélgica Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6 Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889 E-mail: Jiescobar@clarkemodet.com.co		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 39.779.452T.P 68228
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER ANEXOS Dirección: Nacionalidad o domicilio:		
5 PCT (86)			
Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2005/026439</u> Fecha <u>26 de julio de 2005</u>			
Publicación Internacional No. <u>WO 2007/018496 A1</u> Fecha <u>15 de febrero de 2007</u>			
6 TÍTULO (54) <u>MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON SUSTANCIAS.</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/325</u> <u>A61P25/00</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☐ NO ☒			
9 Comprobante de pago No. <u>08 - 5.815</u> Fecha <u>22 de enero de 2008</u>			

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona 17.154
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 3109/PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-008333- -00000-0000

Fecha: 2008-01-29 15:12:20
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 64

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 5,815
FECHA : ENERO 22 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	83221	22/01/2008	38,815,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.)

PLATA-SALAMAN, Carlos, R.

(1313 Squire Drive, Ambler, Pennsylvania 19002, Estados Unidos de América);

2.)

ZHAO, Boyu

(105 Weymouth Circle, Lansdale, Pennsylvania 19446, Estados Unidos de América);

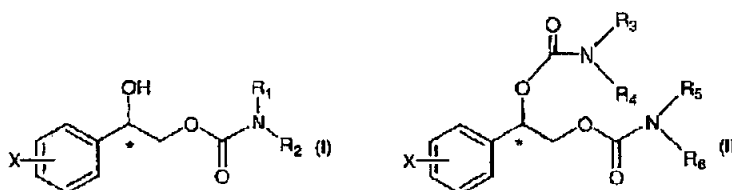
3.)

TWYMAN, Roy, E.

(3355 Byron Drive, Doylestown, Pennsylvania 18901, Estados Unidos de América).

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Esta invención está dirigida a un método para prevenir, tratar o aliviar trastornos relacionados con sustancias, en un sujeto que necesita el mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado de la fórmula (I) o la fórmula (II):



o formas farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el fenilo es sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro, bromo y yodo, y R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C₁₋₄, en donde alquilo de C₁₋₄ es opcionalmente sustituido con fenilo (y, en donde el fenilo es opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, nitro y ciano); además, se incluyen métodos que implican la co-administración de compuestos de la invención con uno o más compuestos conocidos para el tratamiento de trastornos inducidos por sustancias.

JJ

P08/88F

METODOS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON SUSTANCIAS

CAMPO DE LA INVENCION

5

Esta invención está dirigida a métodos para prevenir, tratar o aliviar trastornos relacionados con sustancias. Muy particularmente, esta invención está dirigida al uso de ciertos compuestos de monocarbamato o dicarbamato de 2-fenil-1,2-etanodiol halogenados, ya sea solos o en
10 combinación con otros medicamentos, para prevenir, tratar o aliviar trastornos relacionados con sustancias, incluyendo dependencia y abuso de sustancias, y trastornos inducidos por sustancias.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

Los trastornos relacionados con sustancias incluyen trastornos relacionados con la ingesta de un fármaco de abuso e incluyen trastornos por uso de sustancias tales como dependencia y abuso de sustancias y trastornos inducidos por sustancias tales como síndromes de abstinencia a sustancias y
20 psicosis y trastornos del humor inducidos por sustancias. La dependencia de sustancias es una agrupación de síntomas cognitivos, conductuales y fisiológicos cuya característica esencial es que el individuo afectado continúa el uso de la sustancia a pesar de problemas relacionados con la sustancia

significativos.

Muchos fármacos pueden causar dependencia o adicción física y/o psicológica. Los opiatos (tales como la heroína, opio, morfina y similares), simpaticomiméticos (tales como cocaína, anfetaminas, metanfetaminas y
5 similares), sedantes-hipnóticos (tales como etanol, benzodiazepinas, barbitúricos, inhalantes, fenciclidinas y similares) y aquellos con una combinación de efectos opioides y simpaticomiméticos (tales como nicotina y similares) se considera que son fármacos que causan dependencia o adicción física y/o psicológica.

10 La dependencia de sustancias o adicción a las mismas se caracteriza por un antojo o compulsión para tomar la sustancia y una incapacidad para limitar su ingesta. Además, la dependencia de fármacos está asociada con tolerancia a los fármacos, la pérdida del efecto del fármaco después de la administración repetida, y abstinencia, la aparición de síntomas
15 físicos y conductuales cuando el fármaco no es consumido. La sensibilización ocurre si la administración repetida de un fármaco conduce a una respuesta incrementada a cada dosis. La tolerancia, sensibilización y abstinencia son fenómenos que evidencian un cambio en el sistema nervioso central que resulta del uso continuo de fármacos que causan adicción. Dichos cambios
20 motivan al individuo adicto a continuar el consumo del fármaco a pesar de consecuencias sociales, legales, físicas y/o profesionales severas.

Los cambios directos, indirectos o trans-sinápticos para la liberación y/o reabsorción de dopamina han sido implicados en trastornos que

resultan de comportamientos adictivos y en recompensar y/o reforzar el uso de fármacos, como en un "síndrome de deficiencia de recompensa". La dopamina es un neurotransmisor de monoamina que fisiológicamente funciona en la integración de información del cerebro anterior en los sistemas sensorial, límbico y motor. Puesto que las funciones dopaminérgicas reducidas se han encontrado en individuos con un alelo menor del receptor de dopamina, el receptor de dopamina parece ser un gen de refuerzo o recompensa. Variantes del gen del receptor de dopamina han sido asociadas con alcoholismo, obesidad, apuestas patológicas, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, síndrome de Tourette, dependencia de cocaína, dependencia de nicotina, abuso de polisustancias y otras dependencias de fármacos.

Los intentos para tratar dependencia de sustancias han incluido intervención farmacéutica y conductual. El tratamiento ha incluido administrar agentes farmacológicos (v.gr., bupropión, naltrexona, acamprosato y similares) ya sea solos o con otros agentes para bloquear de manera variada la reabsorción de dopamina o incrementar la liberación de dopamina. El tratamiento con fármacos también ha sido opcionalmente coextensivo con terapias de modificación conductual para tratar la adicción. (Véase, Hoffman et al., Front. Neuroendocrinol., 1998, 19(3): 187-231 ; Hitri et al., Clin. Pharmacol., 1994, 17:1-22; Noble, Alcohol Supp., 1994, 2:35-43; Blum et al., Pharmacogenetics, 1995, 5:121-141 ; patente de E.U.A. 5, 039,680, patente de E.U.A. 5,075,341, patente de E.U.A. 5,232,934, patente de E.U.A.

5,556,837, patente de E.U.A. 5,556,838, patente de E.U.A. 5,574,052, patente de E.U.A. 5,762,925, patente de E.U.A. 6,593,367, patente de E.U.A. 6,109,269, patente de E.U.A. 6,716,868, patente de E.U.A. App. 20030144271, PCT App. WO0141763) (todas incorporadas aquí por referencia).

El abuso de sustancias es un patrón maladaptativo de uso de sustancias manifestado por consecuencias adversas recurrentes y significativas relacionadas con el uso repetido de la sustancia. Estos problemas ocurren repetidamente por lo menos durante un período de 12 meses.

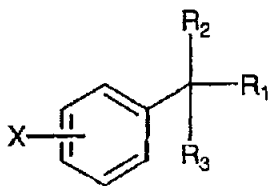
Los trastornos inducidos por sustancia se refieren a una amplia variedad de síndromes temporales o más crónicos debido a los efectos fisiológicos de la sustancia sobre el sistema nervioso central. Dichos trastornos se pueden desarrollar durante o poco después del uso de la sustancia. Estos incluyen; intoxicación aguda y abstinencia, y una variedad de trastornos mentales inducidos por la sustancia tales como; delirio, demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico, trastorno del humor, trastorno de ansiedad, disfunción sexual y trastorno del sueño.

Véase, Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición, (DSM-IV), páginas 175-272, publicada por The American Psychiatric Association, Washington, DC (1994) (incorporada aquí por referencia).

Persiste la necesidad de terapias farmacológicas efectivas para

prevenir, tratar o aliviar trastornos relacionados con sustancias que resultan de las diferentes clases de fármacos de abuso. En particular, existe la necesidad de compuestos de molécula pequeña que pueden ser fácilmente sintetizados, que son mediadores potentes y estabilizadores y agentes restaurativos para vías de neurotransmisores y son útiles para prevenir, tratar o aliviar trastornos relacionados con sustancias incluyendo trastornos de uso de sustancias tales como dependencia de sustancias (adicción a fármacos) y abuso de sustancias y trastornos inducidos por sustancias, incluyendo pero sin limitarse a; intoxicación aguda y abstinencia, y trastornos mentales inducidos por sustancias tales como: delirio, demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico, trastorno del humor, trastorno de ansiedad, disfunción sexual y trastorno del sueño.

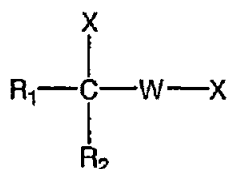
Los compuestos de fenilalquilcarbamato sustituidos se han descrito en la patente de E.U.A. 3,265,728 de Bossinger, et al (incorporada aquí por referencia) como útiles en el tratamiento del sistema nervioso central, que tienen propiedades de tranquilización, sedación y relajación muscular de la fórmula:



en donde R_1 es ya sea carbamato o alquilcarbamato que contiene de 1 a 3 átomos de carbono en el grupo alquilo; R_2 es ya sea hidrógeno, hidroxilo, alquilo o hidroxialquilo que contiene de 1 a 2 carbonos; R_3

es ya sea hidrógeno o alquilo que contiene de 1 a 2 carbonos; y X puede ser halógeno, metilo, metoxi, fenilo, nitro o amino.

Un método para inducir calma y relajación muscular con carbamatos se ha descrito in patente de E.U.A. 3,313,692 de Bossinger, et al
5 (incorporada aquí por referencia) al administrar un compuesto de la fórmula:



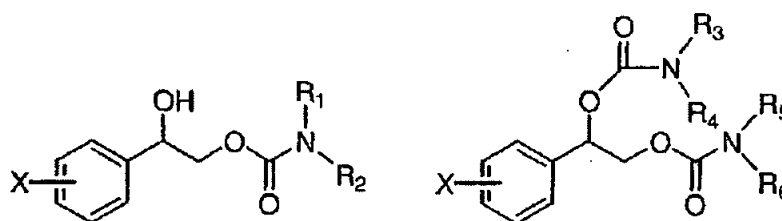
en el cual W representa un radical alifático que contiene menos
10 de 4 átomos de carbono, en donde R₁ representa un radical aromático, R₂ representa hidrógeno o un radical alquilo que contiene menos de 4 átomos de carbono, y X representa un radical hidrógeno, hidroxilo, alcoxi o alquilo que contiene menos de 4 átomos de carbono o un radical de la fórmula:



en el cual B representa un radical heterocíclico orgánico, ureido o hidrazinoamina o el radical -N(R₃)₂, en donde R₃ representa hidrógeno o un radical alquilo que contiene menos de 4 átomos de carbono.

20 Formas ópticamente puras de compuestos de fenilalquilcarbamato sustituidos se han descrito en la patente de E.U.A. 6,103,759 de Choi, et al (incorporada aquí por referencia) como efectivos para tratar y prevenir trastornos del sistema nervioso central incluyendo

convulsiones, epilepsia, accidente vascular cerebral y espasmo muscular y como útiles en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, particularmente como anticonvulsivantes, antiepilépticos, agentes neuroprotectores y relajantes musculares de acción central y, en particular, como compuestos de 2-fenil-1,2-etanodiol monocarbamato y dicarbamato halógeno sustituidos de las fórmulas:



10

en donde un enantiómero predomina y en donde el anillo de fenilo es sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados de átomos de flúor, cloro, bromo o yodo y R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan cada uno de hidrógeno y grupos alquilo de cadena recta o ramificada con uno a cuatro carbonos opcionalmente sustituidos con un grupo fenilo con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo, alquilo, amino, nitro y ciano. Se describen formas enantioméricas puras y mezclas enantioméricas en donde uno de los enantiómeros predomina en la mezcla para los compuestos representados por las fórmulas anteriores; preferiblemente, uno de los enantiómeros predomina al grado de aproximadamente 90% o más; y, muy preferiblemente aún, aproximadamente 98% o más.

20

Estudios preclínicos recientes han revelado anteriormente

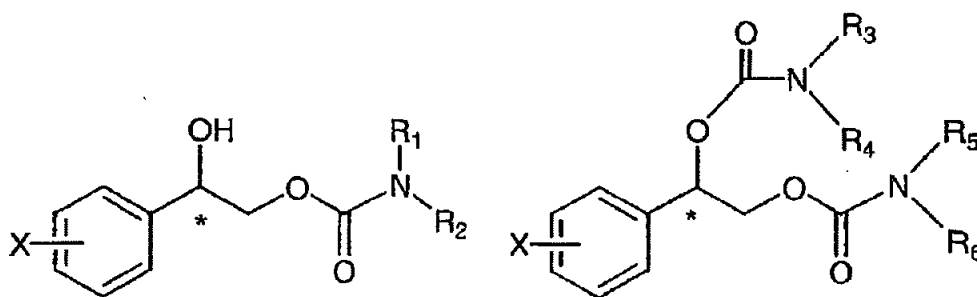
propiedades farmacológicas no reconocidas que sugieren que una forma de un compuesto de fenilalquilcarbamato sustituido es útil para prevenir, tratar o aliviar una amplia variedad de trastornos relacionados con sustancias. Dichos compuestos de monocarbamato y dicarbamato de los mismos no han sido descritos anteriormente como útiles para prevenir, tratar o aliviar trastornos relacionados con sustancias tales como dependencia de sustancias y los muchos trastornos inducidos por sustancias

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

10

La presente invención está dirigida a un método para prevenir, tratar o aliviar trastornos relacionados con sustancias incluyendo dependencia de sustancias o adicción a fármacos en un sujeto que necesita el mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de carbamato de

20



Fórmula (I), o

Fórmula (II)

o formas farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde todas las variables son como se describe aquí.

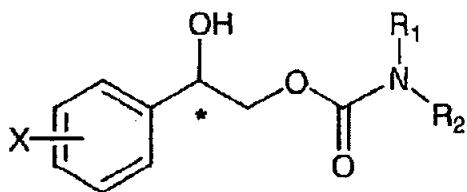
La presente invención también está dirigida a un método para usar un compuesto de la fórmula (I) o la fórmula (II) para prevenir, tratar o aliviar trastornos inducidos por sustancias o enfermedades y trastornos que resultan del uso de fármacos inductores de dependencia o adictivos.

5 El método de la presente invención incluye el uso de un compuesto de la fórmula (I) o la fórmula (II) para modular el efecto de enfermedades y trastornos asociados con dependencia de sustancias o adicción a las mismas y síntomas de los mismos o el efecto de eventos fisiológicos asociados con dichas enfermedades y trastornos, es decir,
10 trastornos inducidos por sustancias.

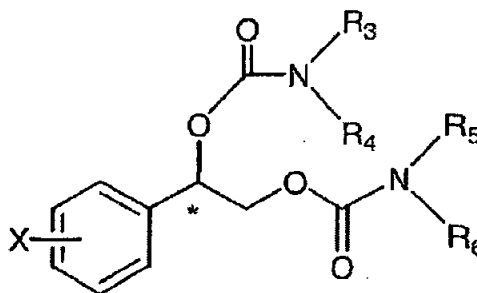
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un método para prevenir,
15 tratar o aliviar trastornos relacionados con sustancias en un sujeto que necesita el mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado de la fórmula (I) o la fórmula (II):

20



Fórmula (I)



Fórmula (II)

o formas farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el fenilo es sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro, bromo y yodo, y

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C₁₋₄, en donde alquilo de C₁₋₄ es 5 opcionalmente sustituido con fenilo (y, en donde el fenilo es opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, amino, nitro y ciano).

La presente invención también está dirigida a un método para 10 prevenir, tratar o aliviar trastornos relacionados con sustancias incluyendo dependencia de sustancias o adicción a fármacos en un sujeto que necesita el mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto seleccionado de la fórmula (I) o la fórmula (II).

15 La presente invención también incluye métodos para prevenir, tratar o aliviar trastornos inducidos por sustancias o enfermedades y trastornos que resultan del uso de fármacos adictivos y para modular el efecto de enfermedades y trastornos asociados con adicción y síntomas de los mismos o el efecto de eventos fisiológicos asociados con dichas 20 enfermedades y trastornos en un sujeto que necesita el mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado de la fórmula (I) o la fórmula (II) o administrando al sujeto una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende un

vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto seleccionado de la fórmula (I) o la fórmula (II).

La presente invención también incluye métodos para prevenir, tratar o aliviar trastornos inducidos por sustancias incluyendo dependencia de

5 sustancias que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un producto de combinación que tiene un compuesto seleccionado de la fórmula (I) o la fórmula (II) o una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto seleccionado de la fórmula (I) o la fórmula (II) en

10 combinación con una cantidad efectiva de uno o más compuestos conocidos para el tratamiento de trastornos relacionados con sustancias. Los compuestos conocidos para el tratamiento de trastornos relacionados con sustancias incluyen, pero no se limitan a; naltrexona, naloxona u otros antagonistas de receptor de opioide, fluoxetina u otros antidepresivos de

15 SSRI, análogos de hormona liberadora de tiotropina, venlafaxina u otros antidepresivos de SNRI, antidepresivos inhibidores de MAO, antidepresivos tricíclicos, bupropión, carbonato de litio, anticonvulsivantes, acamprosato, disulfiram (antabuso), bloqueadores de canales de calcio, antagonistas de serotonina, fármacos que alteran el GABA, fármacos dopaminérgicos, un

20 modulador de receptor de glutamato de ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) y similares.

Los métodos de la presente invención además incluyen prevenir, tratar o aliviar trastornos inducidos por sustancias en un sujeto que necesita el



mismo que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención y una composición farmacéutica o producto de combinación del mismo en un régimen de terapia coextensivo con modificación de conducta.

5 Esta invención incluye el uso de un compuesto seleccionado de la fórmula (I) o la fórmula (II) o composición farmacéutica del mismo para la preparación de un medicamento para prevenir, tratar o aliviar trastornos relacionados con sustancias tales como dependencia y abuso de sustancias y trastornos inducidos por sustancias.

10 Ejemplos de un compuesto seleccionado de la fórmula (I) para usarse en el presente método incluyen un enantiómero de la fórmula (I) o un enantiómero de la fórmula (I) en una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero.

 Ejemplos de un compuesto seleccionado de la fórmula (II) para
15 usarse en el presente método incluyen un enantiómero de la fórmula (II) o un enantiómero de la fórmula (II) en una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero.

 Para una mezcla enantiomérica de la fórmula (I) o la fórmula (II) en donde predomina un enantiómero, el enantiómero predomina al grado de
20 aproximadamente 90% o más. Ejemplos de la presente invención también incluyen mezclas enantioméricas en donde dicho enantiómero predomina al grado de aproximadamente 98% o más.

 Otros ejemplos del compuesto de la fórmula (I) o la fórmula (II)

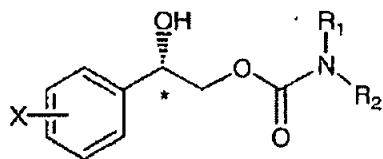
incluyen compuestos en donde X es cloro, en donde X es sustituido en la posición orto del anillo de fenilo de la fórmula (I) o la fórmula (II) y, en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son hidrógeno.

Un ejemplo del presente método incluye el uso de un enantiómero seleccionado de la fórmula (I) o la fórmula (II) o una mezcla enantiomérica del mismo en donde un enantiómero predomina, en donde X es cloro y, en donde X es sustituido en la posición orto del anillo de fenilo.

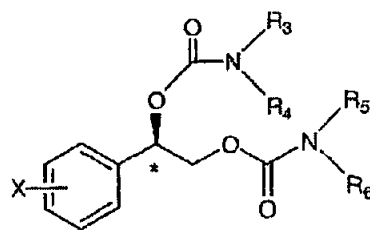
El presente método también incluye el uso de un enantiómero seleccionado de la fórmula (I) o la fórmula (II) o una mezcla enantiomérica del mismo en donde un enantiómero predomina y, en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son hidrógeno.

Para mezclas enantioméricas en donde un enantiómero seleccionado de la fórmula (I) o la fórmula (II) predomina, dicho enantiómero predomina al grado de aproximadamente 90% o más. Mezclas enantioméricas dentro del alcance de la presente invención también incluyen aquellas en donde dicho enantiómero predomina al grado de aproximadamente 98% o más.

La presente invención está dirigida a un método para prevenir, tratar o aliviar trastornos relacionados con sustancias en un sujeto que necesita el mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un enantiómero seleccionado de la fórmula (Ia) o la fórmula (IIa) o una mezcla enantiomérica de la fórmula (Ia) o la fórmula (IIa) en donde un enantiómero predomina:



Fórmula (Ia)



Fórmula (IIa)

5

o formas farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el fenilo es sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro, bromo y yodo, y

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C₁₋₄, en donde alquilo de C₁₋₄ es opcionalmente sustituido con fenilo (y, en donde el fenilo es opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, nitro y ciano).

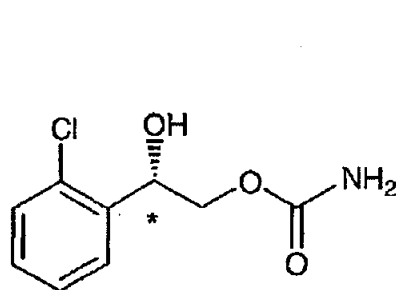
Ejemplos del presente método incluyen el uso de un enantiómero seleccionado de la fórmula (Ia) o la fórmula (IIa) o una mezcla enantiomérica del mismo en donde un enantiómero predomina, en donde X es cloro y, en donde X es sustituido en la posición orto del anillo de fenilo.

El presente método también incluye el uso de un enantiómero seleccionado de la fórmula (Ia) o la fórmula (IIa) o mezcla enantiomérica del mismo en donde un enantiómero predomina y, en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son hidrógeno.

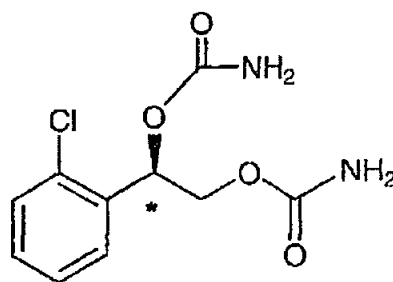
Para mezclas enantioméricas en donde un enantiómero seleccionado de la fórmula (Ia) o la fórmula (IIa) predomina, dicho

enantiómero predomina al grado de aproximadamente 90% o más. Mezclas enantioméricas dentro del alcance de la presente invención incluyen aquellas en donde dicho enantiómero predomina al grado de aproximadamente 98% o más.

5 La presente invención está dirigida a un método para prevenir, tratar o aliviar trastornos relacionados con sustancias en un sujeto que necesita el mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un enantiómero seleccionado de la fórmula (Ib) o la fórmula (IIb) o una mezcla enantiomérica de la fórmula (Ib) o la fórmula (IIb) en donde un
10 enantiómero predomina:



Fórmula (Ib)



Fórmula (IIb)

15 Para mezclas enantioméricas en donde un enantiómero seleccionado de la fórmula (Ib) o la fórmula (IIb) predomina, dicho enantiómero predomina al grado de aproximadamente 90% o más. Mezclas enantioméricas dentro del alcance de la presente invención incluyen aquellas
20 en donde dicho enantiómero predomina al grado de aproximadamente 98% o más.

La presente invención está dirigida a compuestos de la fórmula

(I) o la fórmula (II) o formas farmacéuticamente aceptables de los mismos. En donde otras formas cristalinas o polimórficas de los compuestos de la presente pueden existir, como tales también se pretende que sean incluidas dentro del alcance de la presente invención.

5 El término "formas" se refiere a varios isómeros y mezclas de los mismos para un compuesto de la fórmula (I) o la fórmula (II). El término "isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero que difieren en propiedades físicas y/o químicas. Dichas sustancias tienen el mismo número y tipo de átomos pero difieren en
10 estructura. La diferencia estructural puede ser en constitución (isómeros geométricos) o en una capacidad para rotar el plano de luz polarizada (estereoisómeros). El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Enantiómeros y diastereómeros son estereoisómeros en donde un
15 átomo de carbono asimétricamente sustituido actúa como un centro quiral. El término "quiral" se refiere a una molécula que no se puede superponer sobre su imagen de espejo, lo que implica la ausencia de un eje y un plano o centro de simetría.

Es evidente para los expertos en la técnica que los compuestos
20 de la invención están presentes como racematos, enantiómeros y mezclas enantioméricas de los mismos. Un enantiómero de carbamato seleccionado de la fórmula (I), fórmula (II), fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o la fórmula (IIb) contiene un átomo de carbono quiral asimétrico en la posición

20

bencílica, que es el carbono alifático adyacente al anillo de fenilo (representado por el asterisco en las fórmulas estructurales).

El término "racemato" o "mezcla racémica" se refiere a un compuesto de cantidades equimolares de dos especies enantiómericas, en donde el compuesto está desprovisto de actividad óptica. El término "actividad óptica" se refiere al grado al cual una molécula quiral o mezcla no racémica de moléculas quirales rota el plano de luz polarizada.

El término "enantiómero" se refiere a uno de un par de especies moleculares que son imágenes de espejo una de otra y no se pueden sobreponer. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son relacionados como imágenes de espejo. Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de un átomo(s) de carbono quiral. Los símbolos "R*" y "S*" denotan las configuraciones relativas de sustituyentes alrededor de un átomo(s) de carbono quiral(es).

Los descriptores isoméricos "R," "S," "S*" o "R*" se usan como se describe aquí para indicar configuración(es) de átomos relativas a una molécula de núcleo y se pretende que sean usados como se define en la literatura (IUPAC Recommendations for Fundamental Stereochemistry (Sección E), Pure Appl. Chem., 1976, 45:13-30) (incorporada aquí por referencia).

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como se describe en el documento '728 de Bossinger (incorporada aquí por referencia), el documento '692 de Bossinger (incorporada aquí por referencia)



y el documentro '759 de Choi (incorporada aquí por referencia). Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución sobre los compuestos de esta invención pueden ser seleccionados por un experto en la técnica para proveer compuestos que son químicamente estables y que pueden ser fácilmente sintetizados por técnicas conocidas en el campo así como aquellos métodos expuestos aquí.

La presente invención provee un método para prevenir, tratar o aliviar dependencia de sustancias en un sujeto que necesita el mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto seleccionado de la fórmula (I) o la fórmula (II).

La presente invención también provee un método para el uso de un compuesto de la fórmula (I) o la fórmula (II) para prevenir, tratar o aliviar trastornos inducidos por sustancias.

El método de la presente invención incluye el uso de dicho compuesto para modular el efecto de dependencia de enfermedades y trastornos asociados con sustancias y síntomas de los mismos o el efecto de eventos fisiológicos asociados con dichas enfermedades y trastornos.

Los métodos de la presente invención además incluyen el uso de dicho compuesto, en donde el compuesto es un enantiómero de un compuesto seleccionado de la fórmula (I) o la fórmula (II); o, en donde el compuesto es un enantiómero seleccionado de la fórmula (Ia), la fórmula (IIa), fórmula (Ib) o la fórmula (IIb); o, en donde el compuesto es un enantiómero de un compuesto seleccionado de la fórmula (I) o la fórmula (II) en una mezcla



enantiomérica en donde dicho enantiómero predomina; o, en donde el compuesto es un enantiómero seleccionado de la fórmula (Ia), fórmula (IIa), fórmula (Ib) o la fórmula (IIb) en una mezcla enantiomérica en donde dicho enantiómero predomina.

- 5 Los métodos de la presente también incluyen el uso de una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto seleccionado de la fórmula (I) o la fórmula (II) para prevenir, tratar o aliviar trastornos relacionados con sustancias incluyendo enfermedades y trastornos que resultan del uso de fármacos adictivos o para
- 10 modular el efecto de enfermedades y trastornos asociados con adicción y síntomas de los mismos o el efecto de eventos fisiológicos asociados con dichas enfermedades y trastornos en un sujeto que necesita el mismo en un sujeto que necesita el mismo.

- Estos métodos incluyen el uso de un compuesto seleccionado de
- 15 la fórmula (I) o la fórmula (II) para la preparación de un medicamento para prevenir, tratar o aliviar trastornos relacionados con sustancias incluyendo enfermedades y trastornos que resultan del uso de fármacos adictivos o para modular el efecto de enfermedades y trastornos asociados con adicción y síntomas de los mismos o el efecto de eventos fisiológicos asociados con
- 20 dichas enfermedades y trastornos en un sujeto que necesita el mismo.

En casos en donde los compuestos son suficientemente básicos o ácidos para formar sales ácidas o básicas no tóxicas estables, la administración de los compuestos como sales puede ser apropiada. Ejemplos

de sales farmacéuticamente aceptables son sales ácidas de adición orgánicas formadas con ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metansulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato, alfa-cetoglutarato y alfa-glicerofosfato.

- 5 También se pueden formar sales inorgánicas adecuadas, incluyendo sales de clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener usando procedimientos estándares bien conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una
10 amina con un ácido adecuado que dé un anión fisiológicamente aceptable. También se pueden hacer sales de metal alcalino, por ejemplo; sodio, potasio o litio, o de metal alcalinotérreo, por ejemplo calcio, de ácidos carboxílicos.

El método de la presente invención también está dirigido a un método para prevenir, tratar o aliviar trastornos relacionados con sustancias
15 incluyendo adicción a fármacos, enfermedades y trastornos que resultan del uso de fármacos adictivos o para modular el efecto de enfermedades y trastornos asociados con adicción y síntomas de los mismos o el efecto de eventos fisiológicos asociados con dichas enfermedades y trastornos en un sujeto que necesita el mismo que comprende administrar al sujeto una
20 cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o la fórmula (II), una composición farmacéutica del mismo, una composición farmacéutica que contiene uno o más de dichos compuestos o una composición farmacéutica que contiene uno o más de dichos compuestos y una cantidad segura y

efectiva de uno o más agentes adicionales.

El término "dependencia de sustancias" también referido como "adicción a fármacos" se refiere a adicción física y/o psicológica a opiáceos (tales como heroína, opio, morfina y similares), simpaticomiméticos (tales como cocaína, anfetaminas, metanfetaminas y similares), sedantes-hipnóticos (tales como etanol, benzodiazepinas, barbitúricos, inhalantes, fenciclidinas y similares), aquellos con una combinación de efectos (tales como nicotina y similares) y similares o mezclas de los mismos.

La frase "trastornos relacionados con sustancias" también es referida como "enfermedades y trastornos que resultan del uso de fármacos adictivos" y "enfermedades y trastornos asociados con adicción y síntomas de los mismos" y "eventos fisiológicos asociados con dichas enfermedades y trastornos" se refiere a trastornos de abstinencia a fármacos tales como abstinencia al alcohol (con o sin perturbaciones perceptuales y/o delirio), abstinencia a anfetaminas, abstinencia a cocaína, abstinencia a nicotina, abstinencia a opioides, abstinencia a sedantes, abstinencia a hipnóticos, abstinencia a ansiolíticos (con o sin perturbaciones perceptuales y/o delirio), abstinencia a nicotina (con o sin perturbaciones asociadas con dejar de fumar) y síntomas de abstinencia debidos a otras sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias con inicio durante la abstinencia; vulnerabilidad incluso después de largos períodos de ausencia a antojo inducido por un disparador ambiental; trastorno del humor inducido por sustancias con inicio durante la abstinencia; y trastorno del sueño inducido por sustancias con inicio

durante la abstinencia y otros trastornos inducidos por sustancias, incluyendo pero sin limitarse a; intoxicación aguda y abstinencia, y trastornos mentales inducidos por sustancias tales como; delirio, demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico, trastorno del humor, trastorno de
5 ansiedad, disfunción sexual y trastorno del sueño.

El término "prevenir, tratar o aliviar" se refiere a (i) prevenir una enfermedad, trastorno o condición para que no ocurra en un animal que puede estar predispuesto a la enfermedad o trastorno y/o efectos del mismo pero no se ha diagnosticado que la tenga; (ii) inhibir o detener el desarrollo de la
10 enfermedad, trastorno o condición y (iii) aliviar o causar regresión de la enfermedad, trastorno o condición.

En relación con trastornos relacionados con sustancias, el término "prevenir, tratar o aliviar" también se refiere a suprimir la adicción fisiológica o tolerancia física al fármaco de abuso, y aliviar o prevenir un
15 síndrome de abstinencia que resulta de la dependencia de fármacos.

El término "administrar" se refiere a un medio para prevenir, tratar o aliviar dependencia de sustancias, prevenir, tratar o aliviar enfermedades y trastornos que resultan del uso de fármacos adictivos o modular el efecto de enfermedades y trastornos asociados con adicción y
20 síntomas de los mismos o el efecto de eventos fisiológicos asociados con dichas enfermedades y trastornos con un compuesto de la presente. El medio incluye administrar terapéuticamente o profilácticamente una cantidad efectiva de un compuesto, composición o medicamento de la presente invención en

tiempos diferentes durante el curso de una terapia o concurrentemente en una forma de combinación. La administración profiláctica puede ocurrir antes de la manifestación de síntomas característicos adicción a fármacos de tal manera que las enfermedades y trastornos que resultan del uso de fármacos adictivos o el efecto de enfermedades y trastornos asociados con adicción y síntomas de los mismos o el efecto de eventos fisiológicos asociados con dichas enfermedades y trastornos se previene, se trata, se mitiga o, alternativamente, se retrasa en su progresión. Los métodos de la presente invención se han de entender además como que abarcan todos los regímenes de tratamiento terapéuticos o profilácticos posibles que se imaginan los expertos en la técnica.

El término "sujeto" se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente aún un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

El término "cantidad efectiva" se refiere a aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que induce la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano, que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico, u otro médico de clínica, que incluye alivio terapéutico de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está siendo tratado y profiláctico.

La cantidad efectiva de un compuesto seleccionado de la fórmula (I) o la fórmula (II) o composición farmacéutica del mismo puede ser de aproximadamente 0.01 $\mu\text{g/Kg/dosis}$ a aproximadamente 300 mg/Kg/dosis.

Cantidades efectivas también pueden ser de aproximadamente 0.01 µg/Kg/dosis a aproximadamente 100 mg/Kg/dosis. Una cantidad efectiva también contemplada puede ser de aproximadamente 0.05 µg/Kg/dosis a aproximadamente 10 mg/Kg/dosis. Otra cantidad efectiva incluye de aproximadamente 0.1 µg/Kg/dosis a aproximadamente 5 mg/Kg/dosis. Por lo tanto, la cantidad efectiva del ingrediente activo contenido por unidad de dosis (v.gr., tableta, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares) como se describe aquí puede estar en un intervalo de aproximadamente 700 ng/dosis a aproximadamente 21 g/dosis para un sujeto que tiene un peso de aproximadamente 70 Kg.

El término "composición" se refiere a un producto que contiene un compuesto de la presente invención (tal como un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulta, directamente o indirectamente, de dichas combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas).

El término "medicamento" se refiere a un producto para usarse para prevenir, tratar o aliviar trastornos relacionados con sustancias tales como dependencia de sustancias, abuso de sustancias o trastornos inducidos por sustancias en un sujeto que necesita el mismo.

El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que son de suficiente pureza y calidad para usarse en la formulación de una composición o medicamento de la presente

invención. Puesto que tanto el uso humano (clínico y de venta en aparador) como uso veterinario están igualmente incluidos dentro del alcance de la presente invención, una formulación incluiría una composición o medicamento ya sea para uso humano o veterinario.

5 El término "sal farmacéuticamente aceptable del mismo" se refiere a una sal ácida o básica de los compuestos de la invención que son de suficiente pureza y calidad para usarse en la formulación de una composición o medicamento de la presente invención y son tolerados y suficientemente no tóxicos para usarse en una preparación farmacéutica.

10 Un compuesto seleccionado de la fórmula (I) o la fórmula (II) o composición farmacéutica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar por cualquier vía de administración convencional incluyendo, pero sin limitarse a oral, pulmonar, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica, bucal, nasal, 15 sublingual, ocular, rectal y vaginal. Además, la administración directamente al sistema nervioso incluye, y no está limitada por la tecnología de la presente a, administración intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal o peri-espinal o por administración mediante agujas intracraneal o intravertebral o catéteres con o sin dispositivos de bombeo.

20 Será fácilmente evidente para los expertos en la técnica que cualquier dosis o frecuencia de administración que provea el efecto terapéutico o profiláctico descrito aquí sea adecuado para usarse en la presente invención.



Los regímenes de dosis se pueden variar dependiendo del requerimiento de los sujetos (incluyendo factores asociados con el sujeto particular que se esté tratando, incluyendo edad del sujeto, peso y dieta, concentración de la preparación, el avance de la condición de enfermedad y el modo y tiempo de administración) y el uso de un compuesto particular compuesto de la fórmula (I) o la fórmula (II) o composición farmacéutica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las dosis óptimas que se han de administrar pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la técnica y darán por resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico o profiláctico apropiado. Se puede realizar el uso ya sea de administración diaria o dosificación post-periódica.

Preferiblemente, un compuesto de la fórmula (I) o la fórmula (II) o composición farmacéutica del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para prevenir, tratar o aliviar trastornos relacionados con sustancias tales como dependencia de sustancias, abuso de sustancias o trastornos inducidos por sustancias en un sujeto que necesita el mismo se administra oralmente o parenteralmente.

De conformidad con los métodos de la presente invención, un compuesto de la fórmula (I) o la fórmula (II) o composición farmacéutica del mismo descritos aquí o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar por separado, en tiempos diferentes durante el curso de terapia o concurrentemente en formas de combinación dividida o combinación individual. Ventajosamente, un compuesto seleccionado de la fórmula (I) o la

fórmula (II) o composiciones farmacéuticas del mismo se pueden administrar en una sola dosis diaria o la dosis diaria total se puede administrar mediante administración continua o en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. La presente invención, por lo tanto, se debe entender como que abarca todos
5 esos métodos y regímenes de tratamiento continuo, simultáneo o alternante y el término "administrar" se debe interpretar de acuerdo con el mismo.

Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, un compuesto de la fórmula (I) o la fórmula (II) como el ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está íntimamente
10 mezclado con un vehículo farmacéutico de conformidad con técnicas de combinación farmacéutica convencionales, dicho vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración (v.gr., oral o parenteral).

Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados son
15 bien conocidos en la técnica. Descripciones de varios vehículos farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la American Pharmaceutical Association (Asociación Farmacéutica Estadounidense) y la Pharmaceutical Society of Great Britain (Sociedad Farmacéutica de la Gran Bretaña).

20 Los métodos de formulación de composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, segunda edición, revisada y expandida, volúmenes 1-3, editada por Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral

Medications, volúmenes 1-2, editada por Avis et al; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, volúmenes 1-2, editada por Lieberman et al; publicada por Marcel Dekker, Inc.

- Preferiblemente, una composición farmacéutica está en una
- 5 forma de dosis unitaria tal como una tableta, píldora, cápsula, capleta, gelcap, pastilla, gránulo, polvo, solución o suspensión parenteral estéril, aerosol dosificado o aspersion líquida, gotas, ampollitas, dispositivo autoinyector o supositorio para administración por medios oral, intranasal, sublingual, intraocular, transdérmico, parenteral, rectal, vaginal, inhalación o insuflación.
- 10 Alternativamente, la composición se puede presentar en forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes o se puede adaptar para proveer una preparación para inyección intramuscular.

- Al preparar una composición farmacéutica que tiene una forma de dosis sólida para administración oral, tal como una tableta, píldora,
- 15 cápsula, capleta, gelcap, pastilla, gránulo o polvo (cada uno incluyendo formulaciones de liberación inmediata, liberación en el tiempo y liberación sostenida), los vehículos y aditivos adecuados incluyen pero no se limitan a diluyentes, agentes granuladores, lubricantes, aglutinantes, resbalantes, agentes desintegradores y similares. Si se desea, las tabletas pueden ser
- 20 revestidas con azúcar, revestidas con gelatina, revestidas con película o revestidas con capa entérica mediante técnicas estándares.

Para preparar una forma de dosis sólida, el principal ingrediente activo se mezcla con un vehículo farmacéutico (v.gr., ingredientes

- tableteadores convencionales tales como diluyentes, aglutinantes, adhesivos, desintegradores, lubricantes, antiadherentes y resbalantes). Los edulcorantes y saborizantes se pueden añadir a formas de dosis sólidas masticables para mejorar la palatabilidad de la forma de dosis oral. Además, los colorantes y
- 5 revestimientos se pueden añadir o aplicar a la forma de dosis sólida para facilidad de identificación del fármaco o para propósitos estéticos. Estos vehículos se formulan con el activo farmacéutico para proveer una dosis exacta, apropiada del activo farmacéutico con un perfil de liberación terapéutico.
- 10 Al preparar una composición farmacéutica que tiene una forma de dosis líquida para administración oral, tópica y parenteral, cualquiera de los medios farmacéuticos o excipientes usuales se pueden utilizar. Por lo tanto, para formas de dosis unitarias líquidas, tales como suspensiones (es decir, coloides, emulsiones y dispersiones) y soluciones, los vehículos y aditivos
- 15 adecuados incluyen pero no se limitan a agentes humectantes, dispersantes, agentes de floculación, espesantes, agentes controladores de pH (es decir, reguladores de pH), agentes osmóticos, agentes colorantes, saborizantes, fragancias, conservadores (es decir, para controlar el crecimiento microbiano, etc.) y un vehículo líquido farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar.
- 20 No todos los componentes listados anteriormente se requerirán para cada forma de dosis líquida. Las formas de dosis en las cuales las composiciones novedosas de la presente invención se pueden incorporar para administración oralmente o por inyección incluyen, pero no se limitan a soluciones acuosas,

jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

5

EJEMPLOS EXPERIMENTALES BIOLOGICOS

Las actividades de un compuesto de la presente invención para usarse para prevenir, tratar o aliviar trastornos relacionados con sustancias, enfermedades y trastornos que resultan del uso de fármacos adictivos o para modular el efecto de enfermedades y trastornos asociados con adicción y síntomas de los mismos o el efecto de eventos fisiológicos asociados con dichas enfermedades y trastornos se evaluaron en el siguiente ejemplo experimental que se pretende que sea una forma de ilustración pero no de limitación de la invención.

Un compuesto de la presente invención se probó en ratas que preferían etanol, un modelo para adicción a fármacos aguda y crónica en humanos usando una adaptación de un método publicado (Véase, Rezvani, AH et al. Alcohol & Alcoholism, Vol. 25, No. 5, pp. 573-575, 1990, Rezvani AH, et al., Alcohol and Alcoholism (Oxford), 2000, 35(1), 76-83).

Materiales y métodos

Un enantiómero de la fórmula (Ib) se administró oralmente en un

34

intervalo de dosis de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 mg/kg en grupos de tratamiento de prueba y control de 10 ratas por grupo durante un período de 14 días. Las condiciones de prueba reflejaron enfoques para evaluar patrones de beber (v.gr., eventos individuales o múltiples).

5

Animales:

Se usaron ratas macho adultas que preferían alcohol (P). Las ratas que preferían alcohol (P) reproducidas selectivamente han sido caracterizadas y usadas ampliamente para estudiar los efectos de diferentes compuestos sobre la ingesta de alcohol voluntaria (Rezvani et al, 1990, 1991, 1992a, 1992b, 1999, 2000, 2002; 2003; Murphy et al, 1988; Overstreet et al., 1992, 1999; Li y McBride, 1995).

Las ratas fueron alojadas individualmente en jaulas de malla de alambre bajo una temperatura ambiente constante de 22 +1 °C y ciclo de luz- oscuridad de 12:12 (8:00-20:00, oscuridad). Los animales fueron alimentados con fórmula Agway Prolab Rat/Mouse/ Hamster 3000 y agua *ad libitum*.

15

Protocolo:

Establecimiento de ingesta de alcohol de línea basal: La ingesta de alcohol se determinó usando un método de elección de dos botellas estándar (como se describe en Murphy et al. 1988; McBride et al. 1990; Rezvani et al. 1990, 1991 , 1993, 1995, 1997, Rezvani y Grady, 1994).

20

A los animales primero se les dio libre acceso a agua en un tubo

de Richter graduado durante 1 día. Después del primer día, a los animales se les dio acceso sólo a una solución de 10% (v/v) de etanol durante 3 días consecutivos. Durante este período los animales se acostumbraron a beber de tubos de Richter y al sabor y efectos farmacológicos del alcohol.

5 Posteriormente, se les dio libre acceso tanto a agua como a una solución de 10% de alcohol por lo menos durante 3 semanas consecutivas y durante todo el período de estudio. Las ratas tuvieron libre acceso a alimento. La ingesta de agua y alcohol se registró en 6 y 24 horas después del tratamiento, la ingesta de alimento se midió a las 24 horas. El peso corporal del animal se midió cada

10 día.

Fase I. Administración aguda:

Después del establecimiento de una línea basal estable para ingesta de alcohol, alimento y agua, a las ratas se administró (mediante un

15 tubo de alimentación forzada) al mismo tiempo cada día ya sea vehículo o una de las tres dosis (10, 30 y 90 mg/kg) del compuesto usando un orden de tratamiento aleatorio. El intervalo entre la administración de tratamiento fue por lo menos 3 días. La ingesta de alcohol y agua se registró 6 y 24 hr después de la administración de tratamiento y la ingesta de alimento se

20 registró a las 24 hr. Se usó un total de 8-10 animales por grupo. Todos los animales completaron la fase de estudio de administración aguda.

Fase II. Administración crónica:

El efecto de administración crónica de un compuesto de prueba sobre la ingesta de alcohol y tolerancia a los efectos anti-antojo del compuesto de prueba se probó en ratas intactas tratadas (mediante un tubo de alimentación forzada) una vez al día ya sea con vehículo o compuesto de prueba. Una dosis de compuesto de prueba de 45 mg/Kg se seleccionó como una dosis efectiva para administración crónica basado en los resultados de la fase de estudio de administración aguda. La dosis más efectiva se usó después para la fase de administración crónica y se administró durante 14 días consecutivos. La ingesta de alcohol y agua se registró 6 y 24 hr después de cada administración de tratamiento y la ingesta de alimento se registró a las 24 hr.

Análisis estadístico de datos:

Los resultados se presentaron como la media +SEM (error estándar de la media). La ingesta de alcohol (g/kg) se calculó multiplicando el volumen de alcohol consumido en ml por 10% y 0.7893 (un factor que representa densidad de etanol)/peso corporal en kg. La preferencia de alcohol, expresada como porcentaje, se calculó como sigue (volumen de alcohol consumido (ml)/ingesta de fluido total (ml)) x 100 (como se describe en Rezvani y Grady, 1994; Rezvani et al., 1997). Las diferencias estadísticas entre los grupos de tratamiento y control se determinaron usando ANOVA y la prueba de t de Student para comparaciones múltiples.

31

Resultados

El cuadro 1 provee datos para los grupos de tratamiento que demuestran el efecto del compuesto de prueba sobre etanol agudo e ingesta de agua. A una dosis de aproximadamente 45 mg/kg y más, el compuesto de prueba tubo un efecto significativo sobre la ingesta de alcohol sin desarrollar una tolerancia para el efecto del compuesto sobre la ingesta de etanol.

CUADRO 1

Día	Ingesta de alcohol (g/kg)		Ingesta de agua (g/kg)		Preferencia al alcohol (%)		Ingesta de fluido total (ml/kg)		Peso corporal (g)	
	Veh fármaco		Veh fármaco		Veh fármaco		Veh fármaco		Veh fármaco	
BL	5.30	5.30	30	30	71	71	97	97	384	384
1	3.70	1.60	36	62	58	28	82	82	412	418
2	4.00	1.31	31	60	64	24	82	76	414	415
3	4.70	1.37	19	60	76	24	78	77	417	413
4	4.80	1.03	27	68	71	16	88	81	418	415
5	5.20	1.24	27	68	72	21	94	83	421	419
6	5.30	1.10	20	48	78	21	87	75	425	421
7	5.30	1.85	21	48	77	34	89	71	428	424
8	5.60	2.21	20	52	79	35	91	80	432	426
9	5.40	2.19	18	40	81	45	86	67	436	429
10	6.00	3.06	17	44	83	52	93	83	437	431
11	5.40	2.93	16	30	82	57	86	67	440	435
12	4.20	2.67	20	27	73	58	73	60	442	436
13	4.40	2.37	31	48	65	42	87	78	439	431
14	4.40	2.32	46	54	59	40	102	83	448	437

Referencias para el ejemplo anterior

1. Cowen M.S., Rezvani A.H., Jarrett B., y Lawrence A.J. Ethanol consumption by Fawn-Hooded rats following abstinence: Effects of naltrexone and changes in u-upload receptors density. Alcohol: Clint. Exp. Res. 23: 1008-

1014, 1999.

2. Fare C. K., Rezvani A. H., Overstreet D. H., y O'Malley S.
Combination pharmacotherapy in alcoholism: A novel treatment approach.
CNS Spectrums 5:70-76, 2000.

5 3. Johnson B.A., Ait-daoud N., Bowden C.L., DiClemente, Roche
J. D., Lawson K. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a
randomized controlled trial. The Lancet 361 :1677-1685, 2003.

4. Li T.K., McBride WJ. Pharmacogenetic models of alcoholism.
Alcoholism: Clin. Exp. Res. 3: 182-185, 1995.

10 5. McBride W.J., Murphy J. M, Lumeng L. y Li T.K. Serotonin,
dopamine and GABA involvement in alcohol drinking of selectively bred rats.
Alcohol 7: 199-205, 1990.

6. Murphy J. M., McBride WJ. Lumeng L. y Li T.K. Effects of
serotonin and dopamine agents on ethanol intake of alcohol-preferring P rats.
15 Alcoholism: Clin. Exp. Res. 12: 306, 1988.

7. Overstreet D. H. Kampov-Polevoy A.B. Rezvani A.H. Braun C.
Bartus RT. y Crews FT. Suppression of alcohol intake by chronic naloxone
treatment in P rats: tolerance development and elevation of opiate receptor
binding. Alcohol: Clin. Exp. Res. 23: 1761-1771 , 1999.

20 8. Overstreet, D. H., Rezvani, A.H., Janowsky, D. S. Genetic
animal models of depression and ethanol preference provide support for
cholinergic and serotonergic involvement in depression and alcoholism. Biol.
Psychiat 31 :919-936, 1992.

9. Overstreet D₁H, Keung W. M., Rezvani A.H., Massi M., Lee D.Y. Herbal remedies for alcoholism: Promises and possible pitfalls. *Alcol. Clin. Exp. Res.* 27:177-185, 2003.

10. Rezvani, A.H., D. H. Overstreet y D. S. Janowsky. Genetic serotonin deficiency and alcohol preference in the fawn hooded rats. *Alcohol and Alcoholism*, 25:573-575, 1990.

11. Rezvani, A. H., D. H. Overstreet y D. S. Janowsky. Drug-induced reductions in ethanol intake in alcohol preferring and Fawn-Hooded rats. *Alcohol and Alcoholism*, Suppl. 1 :433-437, 1991.

10 12. Rezvani, A. H., Garbutt, J. C, Shimoda, K., Garges, P. L, Janowsky, D.S., Mason, G.A. Attenuation of alcohol preference in alcohol preferring rats by a novel TRH analogue TA-0910. *Alcoholism Clin Exp Res* 16:326-330, 1992a.

15 13. Rezvani, A.H., Garges, P. L., Miller, D. y Christopher J. Gordon. Attenuation of alcohol consumption by MDMA in two strains of alcohol drinking rats. *Pharmacol Biochem Behav* 43:103-107, 1992b.

14. Rezvani, A.H., Grady, D. R. y Olgierd Pucilowski. Nimodipine, a Ca²⁺ channel antagonist, attenuates alcohol preference in alcohol preferring rats. *Drugs in Development* 2:143-151 , 1993.

20 15. Rezvani, A. H. y Grady, D. R. Suppression of alcohol consumption by fenfluramine in Fawn-Hooded rats with serotonin dysfunction. *Pharmacol Biochem Behav* 48:105-110, 1994.

16. Rezvani, A.H., Peek, A.E., Grady, D.R. y O. Pucilowski.

40

Inhibition of nitric oxide (NO) synthesis attenuated alcohol consumption in two strains of alcohol preferring rats. *Pharmacol Biochem Behav* 50:265- 270, 1995.

17. Rezvani A.H., Overstreet D. H., Ying Y. y Clark Jr. E.
5 Attenuation of alcohol intake by the extract of hypericum perforatum (St. John's Wort) in two strains of alcohol preferring rats. *Alcohol & Alcoholism* 34:699-705, 1999.

18. Rezvani A.H. Overstreet D. H., Mason G.A., Janowsky D.S.,
Hamed M., Clark Jr. y Ying Y. Combination pharmacotherapy: A mixture of
10 small doses of naltrexone, fluoxetine, and a TRH analog reduces alcohol intake in three strains of alcohol preferring rats. *Alcohol & Alcoholism*: 35:76-83, 2000.

19. Rezvani A.H., Overstreet D. H., Perfumi M, Massi M. Plant
derivatives in the treatment of alcohol dependency. *Pharmacol. Biochem.*
15 *Behav.* 75:593-606, 2003.

Referencias citadas

Todas las referencias citadas aquí se incorporan aquí por referencia en su totalidad y para todos los propósitos al mismo grado como si
20 cada publicación o patente o solicitud de patente individual fuera específicamente e individualmente indicada para ser incorporada por referencia en su totalidad para todos los propósitos. La discusión de referencias aquí se pretende simplemente para resumir las aseveraciones

hechas por lo autores y no se admite que alguna referencia constituya técnica anterior. Los solicitantes se reservan el derecho a desafiar la exactitud y pertinencia de las referencias citadas.

La presente invención no debe estar limitada en términos de

5 modalidades particulares descritas en esta solicitud, que se pretenden como ilustraciones únicas de aspectos individuales de la invención. Muchas modificaciones y variaciones de esta invención se pueden hacer sin apartarse de su espíritu y alcance, como lo apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos funcionalmente equivalentes dentro del alcance de la invención,

10 además de aquellos enumerados aquí, serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. Se pretende que dichas modificaciones y variaciones caigan dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. La presente invención ha de ser limitada únicamente por los términos de las reivindicaciones anexas, junto con el alcance completo de equivalentes

15 a los cuales están dirigidas las reivindicaciones.

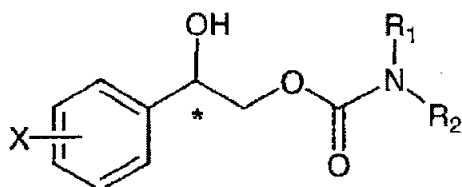
42

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

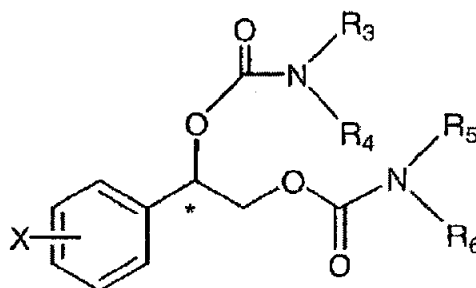
REIVINDICACIONES

5 1.- Un método para prevenir, tratar o aliviar trastornos relacionados con sustancias en un sujeto que necesita el mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de carbamato seleccionado de

10



Fórmula (I), o



Fórmula (II);

15 o formas farmacéuticamente aceptables del mismo o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde el fenilo es sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro, bromo y yodo; y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C₁₋₄, en donde alquilo de C₁₋₄

20 es opcionalmente sustituido con fenilo (y, en donde el fenilo es opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, amino, nitro y ciano).

2.- El método de conformidad con la reivindicación 1,

caracterizado además porque X es cloro.

3.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es sustituido en la posición orto del anillo de fenilo.

5 4.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son hidrógeno.

5.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto de la fórmula (I) se selecciona de un enantiómero de la fórmula (I) o un enantiómero de la fórmula (I) en una
10 mezcla enantiomérica en donde un enantiómero predomina.

6.- El método de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque el enantiómero de la fórmula (I) en una mezcla enantiomérica predomina al grado de aproximadamente 90% o más.

7.- El método de conformidad con la reivindicación 6,
15 caracterizado además porque el enantiómero de la fórmula (I) en una mezcla enantiomérica predomina al grado de aproximadamente 98% o más.

8.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto de la fórmula (II) se selecciona de un enantiómero de la fórmula (II) o un enantiómero de la fórmula (II) en una
20 mezcla enantiomérica en donde un enantiómero predomina.

9.- El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque el enantiómero de la fórmula (II) en una mezcla enantiomérica predomina al grado de aproximadamente 90% o más.

44

10.- El método de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque el enantiómero de la fórmula (II) en una mezcla enantiomérica predomina al grado de aproximadamente 98% o más.

11.- El método de conformidad con la reivindicación 1,
5 caracterizado además porque el método además comprende prevenir, tratar o aliviar un trastorno inducido por sustancias que resulta del uso de un fármaco adictivo.

12.- El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque el fármaco adictivo se selecciona de heroína,
10 opio, morfina, cocaína, anfetaminas, metanfetaminas, etanol, benzodiazepinas, metadona, oxicodona, codeína, inhalantes, barbitúricos, fenciclidinas o nicotina.

13.- El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque el trastorno inducido por sustancias se
15 selecciona de abstinencia al alcohol (con o sin perturbaciones perceptuales y/o delirio), ataques, psicosis, abstinencia a anfetaminas, abstinencia a cocaína, abstinencia a nicotina, abstinencia a opioides, abstinencia a sedantes, abstinencia a hipnóticos, abstinencia a ansiolíticos (con o sin perturbaciones perceptuales y/o delirio), abstinencia a nicotina (con o sin
20 perturbaciones asociadas con dejar de fumar), síntomas de abstinencia debidos a otras sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias con inicio durante la abstinencia, vulnerabilidad a antojo inducido por un disparador ambiental; trastorno del humor inducido por sustancias con inicio



durante la abstinencia o trastorno del sueño inducido por sustancias con inicio durante la abstinencia.

14.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el método además comprende co-administrar al
5 sujeto una cantidad efectiva de un producto de combinación, en donde el producto de combinación se selecciona de un compuesto de la reivindicación 1 o una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 1 y una cantidad efectiva de uno o más compuestos conocidos para el tratamiento de
10 trastornos inducidos por sustancias.

15.- El método de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque el compuesto conocido para el tratamiento de trastornos inducidos por sustancias es uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de; naltrexona, naloxona u otros antagonistas de
15 receptor de opioide, fluoxetina u otros antidepresivos de SSRI, análogos de hormona liberadora de tirotropina, venlafaxina u otros antidepresivos de SNRI, antidepresivos inhibidores de MAO, antidepresivos tricíclicos, bupropión, carbonato de litio, anticonvulsivantes, acamprosato, disulfiram (antabuso), bloqueadores de canales de calcio, antagonistas de serotonina, fármacos que
20 alteran el GABA, fármacos dopaminérgicos, y moduladores de receptor de glutamato de ácido N-metil-D-aspartico (NMDA).

16.- El método de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque el compuesto conocido para el tratamiento de

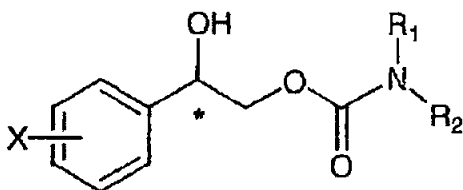
46

trastornos inducidos por sustancias es uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de acamprosato, naltrexona, naloxona y disulfiram.

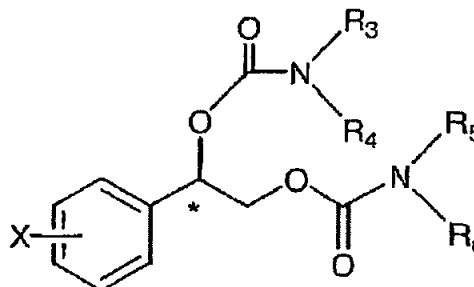
17.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la cantidad efectiva es de aproximadamente 0.01 µg/Kg/dosis a aproximadamente 300 mg/Kg/dosis.

18.- Un método para prevenir, tratar o aliviar trastornos relacionados con sustancias en un sujeto que necesita el mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un enantiómero seleccionado de la fórmula (I) o la fórmula (II) o un enantiómero seleccionado de la fórmula (I) o la fórmula (II) en una mezcla enantiomérica en donde un enantiómero predomina:

15



Fórmula (I)



Fórmula (II)

o formas farmacéuticamente aceptables del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el fenilo es sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro, bromo y yodo, y R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C₁₋₄, en donde alquilo de C₁₋₄ es opcionalmente sustituido con fenilo (y, en donde el

47

fenilo es opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, amino, nitro y ciano).

19.- El método de conformidad con la reivindicación 18,
5 caracterizado además porque X es cloro.

20.- El método de conformidad con la reivindicación 18,
caracterizado además porque X es sustituido en la posición orto del anillo de fenilo.

21.- El método de conformidad con la reivindicación 18,
10 caracterizado además porque R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son hidrógeno.

23.- El método de conformidad con la reivindicación 18,
caracterizado además porque el enantiómero de la fórmula (I) en una mezcla enantiomérica predomina al grado de aproximadamente 90% o más.

24.- El método de conformidad con la reivindicación 23,
15 caracterizado además porque el enantiómero de la fórmula (I) en una mezcla enantiomérica predomina al grado de aproximadamente 98% o más.

25.- El método de conformidad con la reivindicación 18,
caracterizado además porque el enantiómero de la fórmula (II) en una mezcla enantiomérica predomina al grado de aproximadamente 90% o más.

26.- El método de conformidad con la reivindicación 25,
20 caracterizado además porque el enantiómero de la fórmula (II) en una mezcla enantiomérica predomina al grado de aproximadamente 98% o más.

27.- El método de conformidad con la reivindicación 18,

48

caracterizado además porque el método además comprende prevenir, tratar o aliviar un trastorno inducido por sustancias que resulta del uso de un fármaco adictivo.

28.- El método de conformidad con la reivindicación 27,
5 caracterizado además porque el fármaco adictivo se selecciona de heroína, opio, morfina, cocaína, anfetaminas, metanfetaminas, etanol, benzodiazepinas, metadona, oxicodona, codeína, inhalantes, barbitúricos, fenciclidinas o nicotina.

29.- El método de conformidad con la reivindicación 27,
10 caracterizado además porque el trastorno inducido por sustancias se selecciona de abstinencia al alcohol (con o sin perturbaciones perceptuales y/o delirio), ataques, psicosis, abstinencia a anfetaminas, abstinencia a cocaína, abstinencia a nicotina, abstinencia a opioides, abstinencia a sedantes, abstinencia a hipnóticos, abstinencia a ansiolíticos (con o sin
15 perturbaciones perceptuales y/o delirio), abstinencia a nicotina (con o sin perturbaciones asociadas con dejar de fumar), síntomas de abstinencia debidos a otras sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias con inicio durante la abstinencia, vulnerabilidad a antojo inducido por un disparador ambiental; trastorno del humor inducido por sustancias con inicio
20 durante la abstinencia o trastorno del sueño inducido por sustancias con inicio durante la abstinencia.

30.- El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque el método además comprende co-administrar al

sujeto una cantidad efectiva de un producto de combinación, en donde el producto de combinación se selecciona de un enantiómero de la reivindicación 18 o una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un enantiómero de la reivindicación 18 y una
5 cantidad efectiva de uno o más compuestos conocidos para el tratamiento de trastornos inducidos por sustancias.

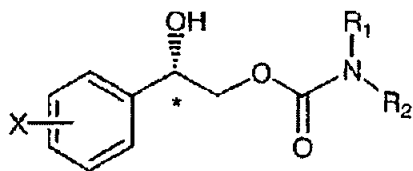
31.- El método de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado además porque el compuesto conocido para el tratamiento de trastornos inducidos por sustancias es uno o más compuestos seleccionados
10 del grupo que consiste de naltrexona, naloxona u otros antagonistas de receptor de opioide, fluoxetina u otros antidepresivos de SSRI, análogos de hormona liberadora de tiotropina, venlafaxina u otros antidepresivos de SNRI, antidepresivos inhibidores de MAO, antidepresivos tricíclicos, bupropión, carbonato de litio, anticonvulsivantes, acamprosato, disulfiram (antabuso),
15 bloqueadores de canales de calcio, antagonistas de serotonina, fármacos que alteran el GABA, fármacos dopaminérgicos, y moduladores de receptor de glutamato de ácido N-metil-D-aspartico (NMDA).

32.- El método de conformidad con la reivindicación 30, caracterizado además porque el compuesto conocido para el tratamiento de
20 trastornos inducidos por sustancias es uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de acamprosato, naltrexona, naloxona y disulfiram.

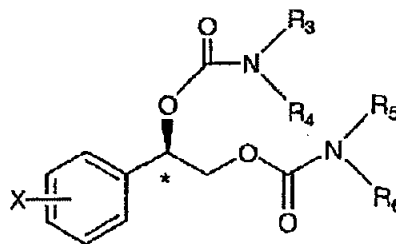
33.- El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque la cantidad efectiva es de aproximadamente

0.01 µg/Kg/dosis a aproximadamente 300 mg/Kg/dosis.

- 34.- El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque el enantiómero seleccionado de la fórmula (I) o la fórmula (II) es un enantiómero seleccionado de la fórmula (Ia) o la fórmula (IIa) o un enantiómero seleccionado de la fórmula (Ia) o la fórmula (IIa) en una mezcla enantiomérica en donde un enantiómero predomina:
- 5



Fórmula (Ia)



Fórmula (IIa)

5

o formas farmacéuticamente aceptables del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el fenilo es sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro, bromo y yodo, y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} , en donde alquilo de C_{1-4} es opcionalmente sustituido con fenilo (y, en donde el fenilo es opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_1-C_4 , amino, nitro y ciano).

10

15

35.- El método de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado además porque X es cloro.

36.- El método de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado además porque X es sustituido en la posición orto del anillo de fenilo.

20

37.- El método de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado además porque R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son hidrógeno.

38.- El método de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado además porque el enantiómero de la fórmula (Ia) en una mezcla

52

enantiomérica predomina al grado de aproximadamente 90% o más.

39.- El método de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado además porque el enantiómero de la fórmula (Ia) en una mezcla enantiomérica predomina al grado de aproximadamente 98% o más.

5 40.- El método de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado además porque el enantiómero de la fórmula (IIa) en una mezcla enantiomérica predomina al grado de aproximadamente 90% o más.

 41.- El método de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado además porque el enantiómero de la fórmula (IIa) en una
10 mezcla enantiomérica predomina al grado de aproximadamente 98% o más.

 42.- El método de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado además porque el método además comprende prevenir, tratar o aliviar un trastorno inducido por sustancias que resulta del uso de un fármaco adictivo.

15 43.- El método de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado además porque el fármaco adictivo se selecciona de heroína, opio, morfina, cocaína, anfetaminas, metanfetaminas, etanol, benzodiazepinas, metadona, oxicodona, codeína, inhalantes, barbitúricos, fenciclidinas o nicotina.

20 44.- El método de conformidad con la reivindicación 42, caracterizado además porque el trastorno inducido por sustancias se selecciona de abstinencia al alcohol (con o sin perturbaciones perceptuales y/o delirio), ataques, psicosis, abstinencia a anfetaminas, abstinencia a

57

cocaína, abstinencia a nicotina, abstinencia a opioides, abstinencia a sedantes, abstinencia a hipnóticos, abstinencia a ansiolíticos (con o sin perturbaciones perceptuales y/o delirio), abstinencia a nicotina (con o sin perturbaciones asociadas con dejar de fumar), síntomas de abstinencia
5 debidos a otras sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias con inicio durante la abstinencia, vulnerabilidad a antojo inducido por un disparador ambiental; trastorno del humor inducido por sustancias con inicio durante la abstinencia o trastorno del sueño inducido por sustancias con inicio durante la abstinencia.

10 45.- El método de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado además porque el método además comprende co-administrar al sujeto una cantidad efectiva de un producto de combinación, en donde el producto de combinación se selecciona de un enantiómero de la reivindicación
15 34 o una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un enantiómero de la reivindicación 34 y una cantidad efectiva de uno o más compuestos conocidos para el tratamiento de trastornos inducidos por sustancias.

20 46.- El método de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado además porque el compuesto conocido para el tratamiento de trastornos inducidos por sustancias es uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de naltrexona, naloxona u otros antagonistas de receptor de opioide, fluoxetina u otros antidepresivos de SSRI, análogos de hormona liberadora de tirotropina, venlafaxina u otros antidepresivos de SNRI,

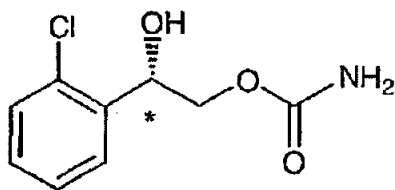


antidepresivos inhibidores de MAO, antidepresivos tricíclicos, bupropión, carbonato de litio, anticonvulsivantes, acamprosato, disulfiram (antabuso), bloqueadores de canales de calcio, antagonistas de serotonina, fármacos que alteran el GABA, fármacos dopaminérgicos, y moduladores de receptor de glutamato de ácido N-metil-D-aspartico (NMDA).

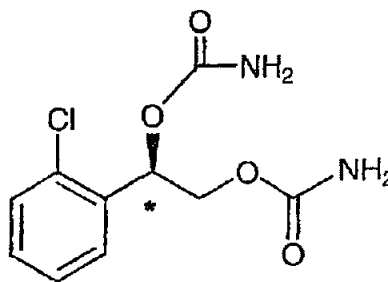
47.- El método de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado además porque el compuesto conocido para el tratamiento de trastornos inducidos por sustancias es uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de acamprosato, naltrexona, naloxona y disulfiram.

48.- El método de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado además porque la cantidad efectiva es de aproximadamente 0.01 µg/Kg/dosis a aproximadamente 300 mg/Kg/dosis.

49.- El método de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado además porque el enantiómero seleccionado de la fórmula (I) o la fórmula (II) es un enantiómero seleccionado de la fórmula (Ib) o la fórmula (IIb) o un enantiómero seleccionado de la fórmula (Ib) o la fórmula (IIb) en una mezcla enantiomérica en donde un enantiómero predomina:



Fórmula (Ib)



Fórmula (IIb)

55

o formas farmacéuticamente aceptables del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde el fenilo es sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste de flúor, cloro, bromo y yodo, y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan
5 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_{1-4} , en donde alquilo de C_{1-4} es opcionalmente sustituido con fenilo (y, en donde el fenilo es opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_{1-4} , alcoxi de C_1-C_4 , amino, nitro y ciano).

10 50.- El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado además porque X es cloro.

51.- El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado además porque X es sustituido en la posición orto del anillo de fenilo.

15 52.- El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado además porque R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son hidrógeno.

53.- El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado además porque el enantiómero de la fórmula (Ib) en una mezcla enantiomérica predomina al grado de aproximadamente 90% o más.

20 54.- El método de conformidad con la reivindicación 53, caracterizado además porque el enantiómero de la fórmula (Ib) en una mezcla enantiomérica predomina al grado de aproximadamente 98% o más.

55.- El método de conformidad con la reivindicación 49,

caracterizado además porque el enantiómero de la fórmula (IIb) en una mezcla enantiomérica predomina al grado de aproximadamente 90% o más.

56.- El método de conformidad con la reivindicación 53, caracterizado además porque el enantiómero de la fórmula (IIb) en una
5 mezcla enantiomérica predomina al grado de aproximadamente 98% o más.

57.- El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado además porque el método además comprende prevenir, tratar o aliviar un trastorno inducido por sustancias que resulta del uso de un fármaco adictivo.

10 58.- El método de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque el fármaco adictivo se selecciona de heroína, opio, morfina, cocaína, anfetaminas, metanfetaminas, etanol, benzodiazepinas, metadona, oxicodona, codeína, inhalantes, barbitúricos, fenciclidinas o nicotina.

15 59.- El método de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado además porque el trastorno inducido por sustancias se selecciona de abstinencia al alcohol (con o sin perturbaciones perceptuales y/o delirio), ataques, psicosis, abstinencia a anfetaminas, abstinencia a cocaína, abstinencia a nicotina, abstinencia a opioides, abstinencia a
20 sedantes, abstinencia a hipnóticos, abstinencia a ansiolíticos (con o sin perturbaciones perceptuales y/o delirio), abstinencia a nicotina (con o sin perturbaciones asociadas con dejar de fumar), síntomas de abstinencia debidos a otras sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias con

inicio durante la abstinencia, vulnerabilidad a antojo inducido por un disparador ambiental; trastorno del humor inducido por sustancias con inicio durante la abstinencia o trastorno del sueño inducido por sustancias con inicio durante la abstinencia.

5 60.- El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado además porque el método además comprende co-administrar al sujeto una cantidad efectiva de un producto de combinación, en donde el producto de combinación se selecciona de un enantiómero de la reivindicación 49 o una composición farmacéutica que comprende un vehículo
10 farmacéuticamente aceptable y un enantiómero de la reivindicación 49 y una cantidad efectiva de uno o más compuestos conocidos para el tratamiento de trastornos inducidos por sustancias.

61.- El método de conformidad con la reivindicación 60, caracterizado además porque el compuesto conocido para el tratamiento de
15 trastornos inducidos por sustancias es uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de naltrexona, naloxona u otros antagonistas de receptor de opioide, fluoxetina u otros antidepresivos de SSRI, análogos de hormona liberadora de tiotropina, venlafaxina u otros antidepresivos de SNRI, antidepresivos inhibidores de MAO, antidepresivos tricíclicos, bupropión,
20 carbonato de litio, anticonvulsivantes, acamprosato, disulfiram (antabuso), bloqueadores de canales de calcio, antagonistas de serotonina, fármacos que alteran el GABA, fármacos dopaminérgicos, y moduladores de receptor de glutamato de ácido N-metil-D-aspartico (NMDA).

62.- El método de conformidad con la reivindicación 60, caracterizado además porque el compuesto conocido para el tratamiento de trastornos inducidos por sustancias es uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de acamprosato, naltrexona, naloxona y disulfiram.

5 63.- El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado además porque la cantidad efectiva es de aproximadamente 0.01 µg/Kg/dosis a aproximadamente 300 mg/Kg/dosis.



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 February 2007 (15.02.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/018496 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/325 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2005/026439

(22) International Filing Date: 26 July 2005 (26.07.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PLATA-SALA-
MAN, Carlos, R. [US/US]; 1313 Squire Drive, Ambler,
Pennsylvania 19002 (US). ZHAO, Boyu [US/US];
105 Weymouth Circle, Lansdale, Pennsylvania 19446
(US). TWYMAN, Roy, E. [US/US]; 3355 Byron Drive,
Doylestown, Pennsylvania 18901 (US).

(74) Agents: JOHNSON, Philip, S. et al.; Johnson & Johnson,
1 Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jersey
08933 (US).

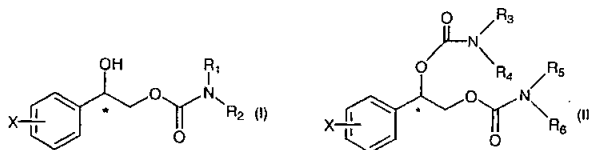
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK,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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: METHODS FOR TREATING SUBSTANCE-RELATED DISORDERS



(57) Abstract: This invention is directed to a method for preventing, treating or ameliorating substance-related disorders, in a subject in need thereof comprising administering to the subject an effective amount of a compound selected from: Formula (I), or Formula (II) or pharmaceutically acceptable forms thereof, wherein phenyl is substituted at X with one to five halogen atoms selected from the group consisting of fluorine, chlorine, bromine and iodine; and, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ are independently selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₄ alkyl; wherein C₁-C₄ alkyl is optionally substituted with phenyl (and, wherein phenyl is optionally substituted with substituents independently selected from the group consisting of halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, nitro and cyano). In addition, methods are included involving co-administration of compounds of the invention with one or more compounds known to treat substance-induced disorders.

WO 2007/018496 A1

60

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/026439

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/325

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/067927 A (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC) 6 September 2002 (2002-09-06) page 1, line 11 - line 15 page 7, line 18 - page 8, line 5 page 2, line 7 page 13, paragraph 2; example 1	1-63
X	US 2004/171679 A1 (PLATA-SALAMAN CARLOS R ET AL) 2 September 2004 (2004-09-02) paragraphs '0017! - '0020! paragraphs '0021!, '0007!, '0050!	1-63
X	US 3 313 692 A (BOSSINGER CHARLES D ET AL) 11 April 1967 (1967-04-11) column 1, line 25 - line 26 page 3, line 62 - line 63 column 9	1-63
	----- -/--	

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

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

20 October 2005

Date of mailing of the international search report

28/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Bendl, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/026439

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/067926 A (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC) 6 September 2002 (2002-09-06) page 7 page 1, line 14 - line 15 page 12, line 32	1-63

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/026439

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-63 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/026439

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02067927	A	06-09-2002	BR 0207829 A	22-06-2004
			CA 2439480 A1	06-09-2002
			CN 1505507 A	16-06-2004
			CZ 20032297 A3	16-06-2004
			EP 1401424 A1	31-03-2004
			HU 0303342 A2	28-01-2004
			JP 2004523556 T	05-08-2004
			NO 20033801 A	22-10-2003
			NZ 527991 A	29-04-2005
			PL 365021 A1	27-12-2004
			US 2002165272 A1	07-11-2002
US 2004171679	A1	02-09-2004	BR 0207645 A	28-12-2004
			CA 2439295 A1	06-09-2002
			CN 1503667 A	09-06-2004
			CZ 20032313 A3	18-08-2004
			EP 1383489 A1	28-01-2004
			HU 0303264 A2	28-01-2004
			JP 2004523555 T	05-08-2004
			NO 20033798 A	26-09-2003
			PL 364680 A1	13-12-2004
			WO 02067925 A1	06-09-2002
			US 2002165273 A1	07-11-2002
US 3313692	A	11-04-1967	NONE	
WO 02067926	A	06-09-2002	BR 0207831 A	22-06-2004
			CA 2439478 A1	06-09-2002
			CN 1505508 A	16-06-2004
			CZ 20032299 A3	18-08-2004
			EP 1411917 A1	28-04-2004
			HU 0303344 A2	28-01-2004
			JP 2004527492 T	09-09-2004
			NO 20033803 A	10-10-2003
			PL 364679 A1	13-12-2004
			US 2002151585 A1	17-10-2002

67



No. 08-008333- -00000-0000

Fecha: 2008-01-29 15:12:20 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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 ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

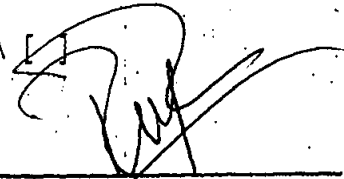
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable 

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

66

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V

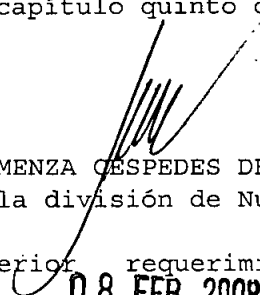
REFERENCIA	Radicación No.	8 8333
	Solicitud internacional	PCT/US2005/026439
	Fecha inicio fase nacional	26/02/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1606

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 08 FEB. 2008
adpall