

OPS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

27
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

09-55461

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO METODOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ABUSO, ADICCION Y DEPENDENCIA
DEL ALCOHOL.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/438

71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO BEERSE, BÉLGICA.

74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D. C., 991

(FORMA P-10)

Poker Casino
no. 28-571 2039

Complemento 5 folios
16-07-2011



No. 09-055461 - 00000-0000

Fecha: 2009-05-29 15:30:30 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 91-

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capitulo I

☐ Capitulo 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: **DILIA MARIA RODRIGUEZ
D'ALEMAN**

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-máil: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 41.654.882

T.P 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VAIDYA, Anil, H.**

Dirección: 0-60 Witehall Street, Fair Lawn, New Jersey 07410, Estados Unidos
de América.

Nacionalidad o domicilio: Estadounidense

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2007/084751**

Fecha **15 de noviembre de 2007**

Publicación Internacional No. **WO 2008/067177 A3**

Fecha **05 de junio de 2008**

6

TITULO (54) **METODOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ABUSO, ADICCION Y DEPENDENCIA
DEL ALCOHOL.**

7

Clasificación Internacional (51) **A61K 31/438**

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

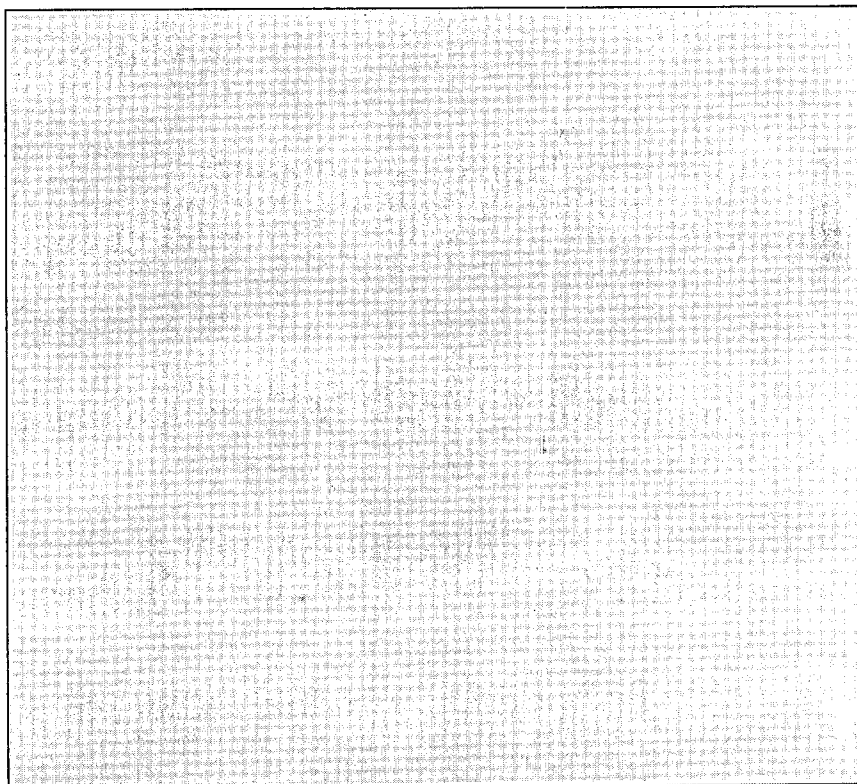
(32) Fecha
28 de noviembre de 2006

(31) Número de Solicitud
60/861,375

9 Comprobante de pago No. 09-30,711 // 09-30,712 // 09-30,713 // 09-25,205 // 09-30,797 // 09-30,798.
Fecha 23/04/09 // 23/04/09 // 23/04/09 // 31/03/09 // 23/04/09 // 23/04/09.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ 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 depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros * Opinión escrita. * Notificación de un cambio de domicilio del inventor.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

FIRMA: _____

C.C. 41.654.882

T.P. 20824 CSJ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-055461- -00000-0000

Fecha: 2009-05-29 15:30:30 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 91

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 30,711

FECHA : ABRIL 23 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MDEY Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111781530	23/04/2009	69,685,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	200,000.00
99	OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
TOTAL :		\$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

2-2201

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-055461 - 00000-0000

Fecha: 2009-05-29 15:30:30

Dep 2020 NUECREACIONI

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 91

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 30,712

FECHA

: ABRIL 23 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CD. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111781530	23/04/2009	69,685,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SDN: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 30,713
FECHA : ABRIL 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-055461 - 00000-0000

Fecha: 2009-05-29 15:30:30 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 91

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111781530	23/04/2009	69,685,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD 1	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 200,000.00

SON: DOSCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-055461- -00000-0000
Fecha: 2009-05-29 15:30:30 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 91

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 25,205
FECHA : MARZO 31 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111723194	31/03/2009	80,435,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 100,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

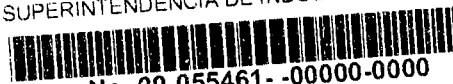
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-055461- -00000-0000

Fecha: 2009-05-29 15:30:30
Tra 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASENACIONAL
Folios: 91

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 30,797
FECHA : ABRIL 23 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111781530	23/04/2009	69,685,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	20,000.00
		TOTAL :	\$ 20,000.00

SON: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

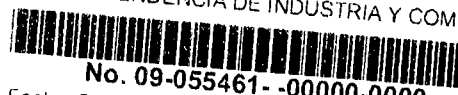
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 30,798

FECHA : ABRIL 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-055461- -00000-0000

Fecha: 2009-05-29 15:30:30

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION

Eve: 378 FASE NACIONAL

Folios: 91

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111781530	23/04/2009	69,685,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20,000.00
		TOTAL :	\$ 20,000.00

SON: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a métodos de tratamiento del
abuso, adicción o dependencia del alcohol, solos o en combinación con uno o
5 más agentes contra la adicción.

10

15

20

EA

P09/682F

METODOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ABUSO, ADICCION Y
DEPENDENCIA DEL ALCOHOL

INTERREFERENCIA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

5

Esta solicitud reclama el beneficio de la solicitud provisional de EE. UU. 60/861,375, presentada el 28 de noviembre de 2006, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

10

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a métodos para el tratamiento del abuso, adicción o dependencia del alcohol, solos o en combinación con uno o más agentes contra la adicción.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El abuso del alcohol, caracterizado típicamente como un patrón inadaptado del uso del alcohol, que resulta en deterioro o aflicción clínicamente significativa, es un problema médico y social serio. Se ha sugerido que probablemente los agentes que producen una disminución selectiva de la ingestión de alcohol en los animales, sin producir una disminución paralela de la ingestión de agua o comida, son clínicamente

eficaces para el tratamiento del alcoholismo humano. La daidzina, el ingrediente activo de la yerba china *Radix pureariae* (RP), usada como un tratamiento tradicional para la “adicción al alcohol” en China, satisface el perfil: disminuye la ingestión de alcohol en el hámster dorado sin producir
5 disminución de la ingestión de agua ni comida. En contraste, muchos fármacos que incluyen los agonistas serotoninérgicos específicos (por ejemplo, sertralina) y los antagonistas opiáceos (por ejemplo naloxona y naltrexona), que inhiben el consumo del alcohol en los animales, también afectan el consumo de agua y comida al mismo tiempo. Sin embargo, aunque se han propuesto
10 antipsicóticos atípicos como posibles tratamientos para el abuso de sustancias, estos medicamentos pueden experimentar metabolismo hepático sustancial en los pacientes de abuso de sustancias. La población de pacientes con deterioro hepático es muy alta. Consecuentemente, sería ventajoso tratar a los pacientes de abuso de sustancias con un antipsicótico
15 atípico que no sea metabolizado significativamente en el hígado.

Persiste la necesidad de proveer un tratamiento eficaz para el abuso, adicción o dependencia del alcohol.

Battista y otros, en la solicitud de patente de EE. UU. 10/656,934, presentada el 5 de septiembre de 2003 (publicada como la
20 publicación de patente de EE. UU. 2004/0142,995 el 22 de julio de 2004), que se incorpora aquí como referencia, describe derivados de 1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona sustituidos con hidroxialquilo, que son útiles para el tratamiento de trastornos y condiciones mediadas por la proteína G ORL-1,

que incluyen ansiedad, depresión, pánico, manía, demencia, trastorno bipolar, abuso de sustancias, dolor neuropático, dolor agudo, dolor crónico, migraña, asma, tos, psicosis, esquizofrenia, epilepsia, hipertensión, obesidad, trastornos de la alimentación, ansias, diabetes, arritmia cardíaca, síndrome de

5 intestino irritable, enfermedad de Crohn, incontinencia urinaria, trastornos adrenales, trastorno por déficit de atención (ADD), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), enfermedad de Alzheimer; para mejorar la cognición o la memoria; y para estabilizar el estado de ánimo.

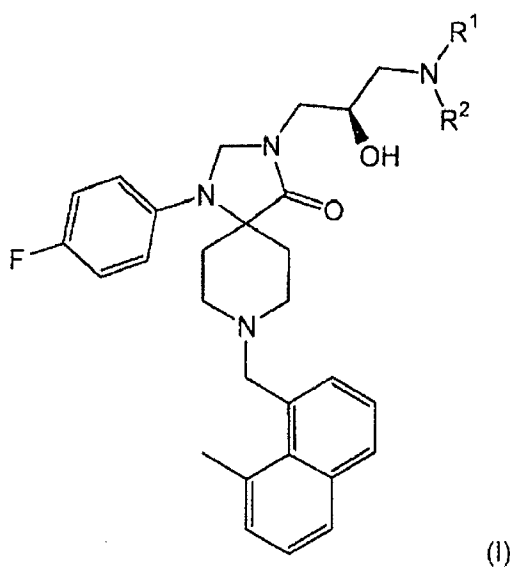
10

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un método para el tratamiento del abuso, adicción o dependencia del alcohol, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad

15 terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I):

20



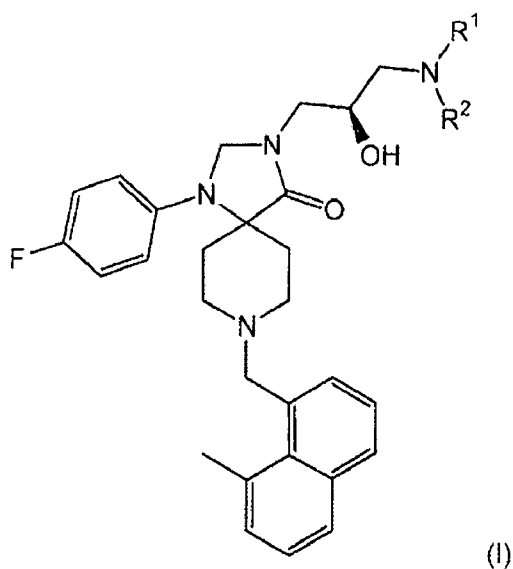
(I)

en donde:

R^1 y R^2 , cada uno independientemente, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Además, la presente invención está dirigida a un método para el tratamiento del abuso, adicción o dependencia del alcohol, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una terapia combinada que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un compuesto contra la adicción, y una cantidad terapéuticamente efectiva de un
- 10 compuesto de fórmula (I):



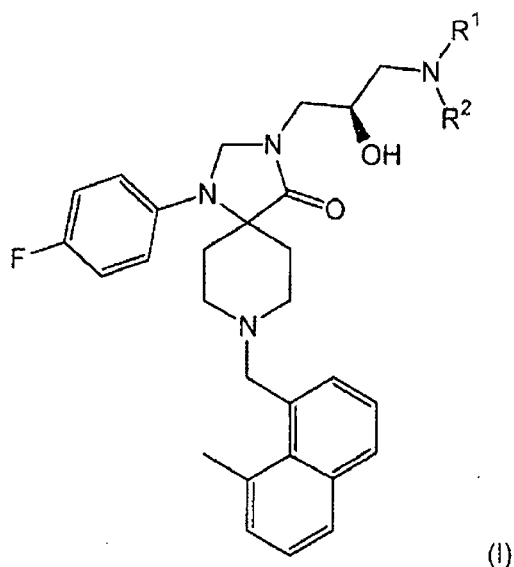
en donde:

- 20 R^1 y R^2 , cada uno independientemente, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C_{1-4} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a métodos para el tratamiento del abuso, adicción o dependencia del alcohol, que comprende administrar a un sujeto en necesidad de los mismos una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I):



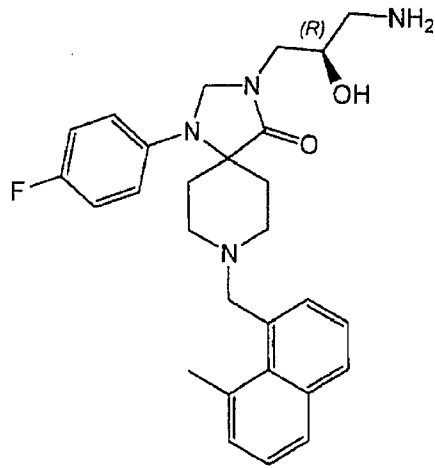
10

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ y R² son como aquí se define, ya sea solo o en forma de terapia combinada con uno o más agentes contra la adicción.

En una modalidad, la presente invención está dirigida a métodos para el tratamiento del abuso, adicción o dependencia del alcohol, en donde el compuesto de fórmula (I) es el compuesto de fórmula (I-A):

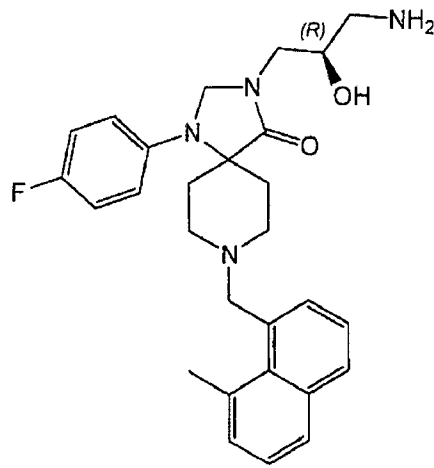
20



(I-A)

que también es conocido como 3-(3-amino-2-(R)-hidroxi-propil)-
1-(4-fluoro-fenil)-8-(8-metil-naftalen-1-ilmetil)-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-
ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otra modalidad, la presente invención está dirigida a métodos
para el tratamiento del abuso, adicción o dependencia del alcohol, en donde el
compuesto de fórmula (I) es una sal monosulfato cristalina del compuesto de
fórmula (I-A) (preferiblemente una sal monosulfato cristalina anhidra, no
higroscópica, del compuesto de fórmula (I-A)).



(I-A)

En otra modalidad, la presente invención está dirigida a métodos para el tratamiento del abuso, adicción o dependencia del alcohol, en donde el compuesto de fórmula (I) es una sal monosulfato cristalina del compuesto de fórmula (I-A), caracterizada por la posición (2θ) y separación *d* de sus picos de XRD correspondientes.

Los picos de XRD representativos con una intensidad relativa mayor o igual que aproximadamente 10%, medidos con un difractómetro de rayos X para polvos, usando radiación CuKα, 30 mA, 40 KV; ranura de divergencia 1/12°, ranura de recepción 0.2; exploración de 4° a 30° 2θ, a una velocidad de exploración de 0.017° 2θ/segundo, y usando un soporte de muestra de aluminio, son como se muestra abajo en el cuadro 1.

CUADRO 1

Pos. [°2θ]	Separación <i>d</i> [Å]	Intensidad relativa [%]
5.74	15.40	71.81
8.12	10.89	18.52
9.20	9.61	45.67
11.60	7.63	42.97
14.74	6.01	16.18
14.98	5.92	16.75
15.51	5.71	7.65
16.30	5.44	14.14
16.58	5.35	9.66
17.06	5.20	8.04
17.28	5.13	13.65
18.22	4.87	100.00
19.33	4.59	12.77
19.60	4.53	31.86
20.80	4.27	30.11
21.64	4.11	38.87
22.04	4.03	19.09

En otra modalidad, la presente invención está dirigida a métodos para el tratamiento del abuso, adicción o dependencia del alcohol, en donde el compuesto de fórmula (I) es una sal monosulfato cristalina del compuesto de fórmula (I-A).

5 En una modalidad de la presente invención R^1 y R^2 son, cada uno, hidrógeno. En otra modalidad de la presente invención uno de R^1 o R^2 es hidrógeno, y el otro de R^1 o R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilos de C_{1-4} , de preferencia un alquilo de C_{1-4} seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo y t-butilo, muy de preferencia un alquilo de
10 C_{1-4} seleccionado del grupo que consiste en metilo y etilo.

 Como se usa aquí, el término “alquilo de C_{1-4} ”, usado solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye alquilo de cadena recta y ramificada que comprende de uno a cuatro átomos de carbono. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo,
15 isobutilo, sec-butilo y t-butilo. Preferiblemente, el alquilo de C_{1-4} se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, isopropilo y t-butilo, muy de preferencia el alquilo de C_{1-4} se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo.

 Como se usa aquí, a menos que se indique de otra manera, el término “abuso, adicción o dependencia del alcohol” incluye condiciones
20 relacionadas con el alcohol que incluyen abuso del alcohol, adicción al alcohol, ansia de alcohol (que incluye, sin limitación, el ansia posterior a la privación, ansia posterior a la abstinencia, ansia por reincidencia y ansia de parranda), dependencia del alcohol, abstinencia del alcohol, y trastornos

relacionados.

Como se usa aquí, a menos que se indique de otra manera, el término "agente contra la adicción" significa cualquier agente farmacéutico útil para el tratamiento del abuso, adicción o dependencia del alcohol. Más particularmente, los "agentes contra la adicción" incluyen fármacos de sustitución, fármacos de reemplazo, fármacos que bloquean el ansia, fármacos que bloquean o mitigan los síntomas de la abstinencia, fármacos que bloquean las sensaciones agradables y gratificantes del abuso de sustancias, etcétera.

Los ejemplos adecuados incluyen, sin limitación, naltrexona (conocida también como REVIA, TREXAN o VIVTREX), nalmeveno, disulfiram (conocido también como ANTABUSE), acamprosato (conocido también como CAMPRAL), topiramato (conocido también como TOPAMAX), risperidona (conocida también como RISPERDAL), paliperidona, ondansetrón (conocido también como ZORFRAN), inhibidores selectivos de la reincorporación de serotonina (SSRI's, como fluoxetina (conocida también como PROZAC), sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina, etcétera), e inhibidores de la incorporación de serotonina/norepinefrina (SNRI's, como venlafaxina, (conocida también como EFFEXOR), duloxetina (conocida también como CYMBALTA), etcétera), y similares. Preferiblemente, el agente contra la adicción se selecciona del grupo que consiste en naltrexona, disulfiram y acamprosato.

En una modalidad de la presente invención, el agente contra la

adicción se selecciona del grupo que consiste en naltrexona, nalmeveno, disulfiram, acamprosato, topiramato, risperidona, paliperidona, ondansetrón, fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina, etcétera. En otra modalidad de la presente invención, el agente contra la adicción es

5 naltrexona.

Una modalidad de la presente invención está dirigida a un método para el tratamiento del abuso, adicción o dependencia del alcohol, que comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal

10 farmacéuticamente aceptable del mismo (preferiblemente el compuesto de fórmula (I-A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), y uno o más agentes contra la adicción (preferiblemente un agente contra la adicción).

En otra modalidad de la presente invención, el agente contra la adicción se selecciona del grupo que consiste en naltrexona, disulfiram,

15 acamprosato, topiramato, risperidona, paliperidona y fluoxetina. En otra modalidad de la presente invención, el agente contra la adicción es un SSRI, preferiblemente un SSRI seleccionado del grupo que consiste en fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram y fluvoxamina. En otra modalidad de la presente invención, el agente contra la adicción es un SNRI, preferiblemente

20 un SNRI seleccionado del grupo que consiste en venlafaxina y duloxetina. En otra modalidad de la presente invención, el agente contra la adicción se selecciona del grupo que consiste en naltrexona, disulfiram y acamprosato. En otra modalidad de la presente invención, el agente contra la adicción es la

naltrexona.

Como se usa aquí, los términos “terapia combinada” y “terapia de combinación” significan el tratamiento de un sujeto en necesidad del mismo administrando uno o más compuestos de fórmula (I) en combinación con uno
5 o más agentes contra la adicción, en donde los compuestos de fórmula (I) y los agentes contra la adicción se administran mediante cualquier medio adecuado, de forma simultánea, secuencial o separada, o en una sola formulación farmacéutica. Cuando los compuestos de fórmula (I) y los agentes contra la adicción se administran en formas de dosis separadas, el
10 número de dosis administradas por día de cada compuesto puede ser igual o diferente. Los compuestos de fórmula (I) y los agentes contra la adicción se pueden administrar por la misma vía de administración, o por vías de administración diferentes. Los ejemplos de métodos adecuados de administración incluyen, sin limitación, oral, intravenosa (i.v.), intramuscular
15 (i.m.), subcutánea (s.c.), transdérmica y rectal. Los compuestos también se pueden administrar directamente al sistema nervioso, por ejemplo, sin limitación, por vía de administración intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal o peri-espinal, por medio de suministro con agujas o catéteres intracraneales o intravertebrales,
20 con o sin dispositivos de bomba. Los compuestos de fórmula (I) y los agentes contra la adicción se pueden administrar de acuerdo con regímenes simultáneos o alternantes, al mismo tiempo o en tiempos diferentes durante la terapia, concurrentemente en dosis divididas o únicas.

Como se usa aquí, a menos que se indique de otra manera, el término “cantidad terapéuticamente efectiva” significa aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o humano, que es buscada por un
5 investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno tratado.

Cuando la presente invención está dirigida a una terapia combinada o terapia de combinación, que comprende la administración de uno o más compuestos de fórmula (I) y uno o más agentes contra la adicción,
10 la “cantidad terapéuticamente efectiva” significa la cantidad de los agentes de la combinación tomados juntos cuyo efecto combinado provoca la respuesta biológica o medicinal deseada. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de fórmula (I) y la cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un agente contra la adicción, serían aquellas cantidades del
15 compuesto de fórmula (I) y del agente contra la adicción que cuando se toman juntas o secuencialmente tienen un efecto combinado que es terapéuticamente efectivo. Además, el experto en la materia reconocerá que en el caso de una terapia combinada con cantidades terapéuticamente efectivas como en el ejemplo anterior, la cantidad del compuesto de fórmula
20 (I) o la cantidad del agente contra la adicción, individualmente, pueden o no ser terapéuticamente efectivas.

Como se usa aquí, a menos que se indique de otra manera, el término “sujeto” se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, muy

preferiblemente un humano, que es el objeto de tratamiento, observación o experimentación. Preferiblemente, el sujeto ha experimentado o exhibido por lo menos un síntoma de la enfermedad o trastorno que se quiere tratar o prevenir.

5 Como se usa aquí, el término "composición" abarca un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

10 Para usarse en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a las "sales farmacéuticamente aceptables" inocuas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de acuerdo con esta invención o sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos
15 incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los
20 compuestos de la invención llevan una porción ácida, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo sales de sodio o potasio; sales de metal alcalinotérreo, por ejemplo sales de calcio o magnesio; y sales formadas con

ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo sales de amonio cuaternario. De esta manera, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, 5 cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N- 10 metilglucamina amonio, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato.

Los ácidos y bases representativas que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes:

15 ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspartico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, 20 ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutámico, ácido glicólico,

ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido
 5 nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico, y bases que incluyen amoníaco,
 10 L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina
 15 e hidróxido de zinc.

Además, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (I) en combinación con uno o más compuestos contra la adicción, con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas
 20 que contienen como ingredientes activos uno o más de los compuestos de la invención que aquí se describen se pueden preparar mezclando íntimamente el compuesto o compuestos con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica. El vehículo puede

tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo oral, parenteral). De esta manera, para preparaciones orales líquidas como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes 5 saborizantes, conservadores, estabilizadores, agentes colorantes, etcétera; para preparaciones orales sólidas como polvos, cápsulas y tabletas, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegradores, etcétera. Las preparaciones orales sólidas también se pueden recubrir con 10 sustancias tales como azúcares, o con recubrimientos entéricos, a fin de modular el sitio mayor de absorción. Para administración parenteral, el vehículo usualmente consistirá en agua estéril, y se pueden agregar otros ingredientes para aumentar la solubilidad o conservación. Las suspensiones o soluciones inyectables también se pueden preparar utilizando vehículos 15 acuosos junto con los aditivos apropiados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente invención como ingredientes activos se mezclan íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica; dicho vehículo 20 puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral, tal como intramuscular. Para preparar las composiciones en formas de dosis orales, se puede usar cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Así,

para preparaciones orales líquidas tales como por ejemplo suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, agentes colorantes, etcétera; para preparaciones orales sólidas, tales como por

5 ejemplo polvos, cápsulas, capletas, gelcaps y tabletas, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegradores, etcétera. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma de dosis unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se usan vehículos

10 farmacéuticos sólidos. Si se desea, las tabletas se pueden recubrir con azúcar o se les puede dar un recubrimiento entérico mediante las técnicas estándares. Para administración parenteral, el vehículo usualmente comprenderá agua estéril, pero se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad o para conservación. También se

15 pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden usar vehículos líquidos adecuados, agentes de suspensión, etcétera. Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán, por dosis unitaria, por ejemplo por tableta, cápsula, polvo, inyección, cucharadita, etcétera, una cantidad del ingrediente activo necesaria para suministrar una dosis efectiva

20 como se describe arriba. Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán por dosis unitaria, por ejemplo, por tableta, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita, etcétera, de aproximadamente 0.1-1000 mg, y se pueden dar en una dosificación de aproximadamente 0.01-300

mg/kg/día, o cualquier escala dentro de ese intervalo, de preferencia aproximadamente 0.5-10.0 mg/kg/día, muy de preferencia aproximadamente 1.0-5.0 mg/kg/día. Sin embargo, las dosificaciones pueden variar dependiendo de las necesidades de los pacientes, la severidad de la
5 condición por tratar y el compuesto usado. Se puede usar administración diaria o dosificación post-periódica.

Preferiblemente, estas composiciones están en formas de dosis unitarias, tales como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosol dosificado o preparaciones
10 líquidas para atomizar, gotas, ampolletas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración por vía oral, parenteral, intranasal, sublingual, o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición se puede presentar en una forma adecuada para su administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, se
15 puede adaptar una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal decanoato, para proveer una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones farmacéuticas sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo los ingredientes de tableteo convencionales
20 como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, o gomas y otros diluentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto

de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se dice que estas composiciones de preformulación son homogéneas, se entiende que el ingrediente activo está disperso uniformemente en toda la composición, de tal manera que la composición

5 puede ser subdividida fácilmente en formas dosificadas igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosis unitarias del tipo arriba descrito, que contienen aproximadamente de 0.1 mg a 500 mg del ingrediente activo de la presente invención. Las tabletas o píldoras de la composición

10 novedosa también se pueden recubrir o componer de otra forma para proveer una forma de dosis que produce la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender una dosis interna y un componente de dosis externa, esta última estando en forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una

15 capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos; estos materiales incluyen varios ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

20 Las formas líquidas en las cuales se pueden incorporar las composiciones novedosas de la presente invención para administración oral o por inyección, incluyen soluciones acuosas, jarabes convenientemente saborizados, suspensiones acuosas y oleosas y emulsiones saborizadas con

aceites comestibles tales como aceite de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de coco o aceite de cacahuate, así como también elíxires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de suspensión o dispersión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como

5 tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, o gelatina.

El método de tratamiento del abuso, adicción o dependencia del alcohol descrito en la presente invención, también se puede efectuar usando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos

10 aquí definidos y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener aproximadamente entre 0.1 mg y 1000 mg, o cualquier valor dentro de esta escala; de preferencia aproximadamente de 10 mg a 500 mg del compuesto, y puede ser constituida en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos

15 incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes que incluyen, sin limitación, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservadores, colorantes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, tabletas, capletas, cápsulas (cada una incluyendo

20 formulaciones de liberación inmediata, liberación controlada y liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas tales como soluciones, jarabes, elíxires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones

estériles.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los
5 compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches transdérmicos muy conocidos para las personas con conocimientos medios en la materia. Desde luego, para administración en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosis
10 será continua, mas bien que intermitente durante todo el régimen de dosificación.

Por ejemplo, para administración oral en forma de una tableta o cápsula, el componente activo se puede combinar con un vehículo oral inerte, inocuo y farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua,
15 etcétera. Además, cuando se desea o es necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes adecuados; lubricantes, agentes desintegradores y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como
20 acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, etcétera. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, etcétera.

Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión adecuadamente saborizadas, tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo tragacanto, acacia, metilcelulosa, etcétera. Para administración parenteral son deseables las suspensiones y soluciones estériles. Cuando se
5 desea administración intravenosa se usan preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservadores adecuados.

Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, un compuesto de fórmula (I) como ingrediente activo se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas
10 convencionales de composición farmacéutica; dicho vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo oral o parenteral). Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados son muy conocidos. Se pueden encontrar descripciones de algunos de estos vehículos farmacéuticamente
15 aceptables en el "The Handbook of Pharmaceutical Excipients", publicado por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de la Gran Bretaña.

Los métodos de formulación de composiciones farmacéuticas se describen en muchas publicaciones tales como "Pharmaceutical Dosage
20 Forms: Tablets", segunda edición, revisada y aumentada, volúmenes 1-3, editado por Lieberman y otros; "Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications", volúmenes 1-2, editado por Avis y otros; y "Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems", volúmenes 1-2, editado por Lieberman y

otros; publicado por Marcel Dekker, Inc.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones anteriormente mencionadas de acuerdo con los regímenes de dosificación establecidos, siempre que se requiera el
5 tratamiento del abuso, adicción o dependencia del alcohol.

La dosificación diaria de los productos puede variar en una amplia gama de 0.01 mg a 5,000 mg por adulto humano por día, o cualquier escala en ese intervalo. Para administración oral, preferiblemente las composiciones se proveen en forma de tabletas que contienen 0.01, 0.05, 0.1,
10 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al sujeto tratado. Una cantidad efectiva del fármaco se suministra ordinariamente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier escala en ese intervalo.
15 Preferiblemente, la escala es de aproximadamente 0.5 mg/kg a aproximadamente 10.0 mg/kg de peso corporal por día; de preferencia de aproximadamente 1.0 mg/kg a aproximadamente 5.0 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día.

20 Las dosificaciones óptimas por administrar pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la materia y varían con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación y el avance de la condición patológica. Además, habrá necesidad

de ajustar la dosis a un grado terapéutico apropiado debido a los factores asociados con el sujeto particular tratado, que incluyen la edad, peso y dieta del paciente, y el tiempo de administración. Adicionalmente, el experto en la materia será capaz de determinar fácilmente las escalas de dosis
5 recomendadas de los agentes contra la adicción conocidos o comercializados, consultando las referencias adecuadas, tales como los insertos del envase del medicamento, las guías de la FDA, el "Physician's Desk Reference", etcétera.

El experto en la materia reconocerá que pruebas tanto *in vivo* como *in vitro* que usan modelos adecuados de células o animales, conocidos
10 y generalmente aceptados, son predictivas de la capacidad de un compuesto de prueba para tratar o prevenir un trastorno dado.

El experto en la materia también reconocerá que se pueden hacer pruebas clínicas humanas que incluyen pruebas de primero en humanos, escalas de dosis y eficacia, en pacientes sanos o que padecen un
15 trastorno dado, de acuerdo con los métodos conocidos en el campo clínico y médico.

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a comprender la invención, y no se deben considerar en modo alguno como limitativos de la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen más adelante.

20 En los ejemplos que siguen, se indica que algunos productos de síntesis han sido aislados como un residuo. El experto en la materia entenderá que el término "residuo" no limita el estado físico en el que se aisló el producto y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una

goma, un jarabe, etcétera.

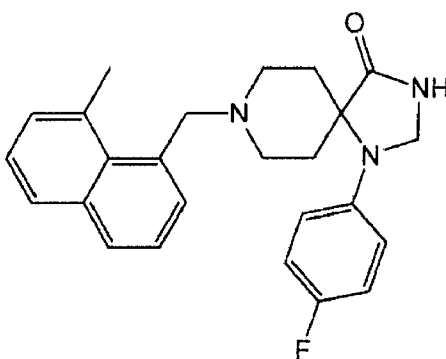
EJEMPLO 1

1-(4-Fluoro-fenil)-8-(8-metil-naftalen-1-ilmetil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-

5

decan-4-ona

10



Paso A: (8-Hidroximetil-naftalen-1-il)-metanol

Un matraz de 4 cuellos de 12 L equipado con un termopar, un agitador superior, un embudo de adición de 2 L, y un condensador bajo N₂, se cargó con anhídrido 1,8-naftálico (200 g, 1.0 mol) en tolueno (2.5 L) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó mientras se agregaba DIBAL-H (1.5 M en tolueno, 2.664 L, 4 mol) por medio del embudo de adición durante 1.5 h. Después, la solución se calentó a 95° C durante la noche, se enfrió a 15° C y después se diluyó lentamente con acetato de etilo (2.2 L) y H₂O (2 L), seguido por la adición de HCl concentrado (320 mL). La suspensión resultante se agitó 30 min a temperatura ambiente, se filtró, y se secó al aire en el filtro durante 2 h. El material resultante se puso en etanol al 95% (1.2 L), se agitó a 70° C durante 2 h, y se filtró produciendo un sólido

húmedo que se secó al aire durante la noche en el filtro y después se secó a 70° C en un horno de vacío, para producir (8-hidroximetil-naftalen-1-il)-metanol como un sólido;

5 | ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.85 (2H, dd, J=1.3 y 8.2 Hz), 7.61 (2H, dd, J=1.0 y 7.0 Hz), 7.46-7.42 (2H, m), 5.22 (2H, s), 4.82 (4H, s).

Paso B: 1*H*,3*H*-Benzo[*de*]isocromeno

Un matraz de 3 cuellos de 1 L equipado con un agitador superior, un condensador y un termopar, se cargó con (8-hidroximetil-naftalen-1-il)-metanol (33.0 g, 0.175 mol), ácido fosfórico concentrado (225 mL), y agua (5 10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH₂Cl₂ (800 mL) y se transfirió a un embudo de separación de 2 L. Después de lavar la capa orgánica con agua y solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para producir 1*H*,3*H*-benzo[*de*]isocromeno como un sólido.

15 | ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.96-6.92 (2H, m), 6.62-6.58 (2H, m), 6.39-6.37 (2H, m), 4.17 (3H, s).

Paso C: (8-Metil-naftalen-1-il)-metanol (véase *Tetrahedron*, 2000, 56, 8375-8382)

20 | Un matraz de 4 cuellos de 3 L equipado con un agitador superior, un termopar, un condensador, una entrada de nitrógeno, y un embudo de adición de 1 L, se cargó con potasio (30 g, 0.764 mol) y THF (1 L). La suspensión de metal se calentó a 60°C durante 30 min y después se agitó a temperatura ambiente. Después se le agregó a la mezcla de reacción

naftaleno (2 g, 0.015 mol), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y después se enfrió a -20°C , para producir una suspensión azul. Lentamente se le agregó una solución de 1*H*,3*H*-benzo[*de*]isocromeno (26 g, 0.153 mol) en THF (500 ml) por medio del embudo de adición, controlando la adición de modo que la temperatura de reacción no subiera a más de -15°C . Después de agitar durante 5 h a -20°C , la suspensión se retiró del baño de enfriamiento, se calentó agitando a 0°C , y después se dejó reposar sin agitar (sedimentación del potasio metálico). La solución se decantó y el potasio residual se enfrió y cuidadosamente se descompuso con alcohol isopropílico (IPA) bajo N_2 . La solución decantada se trató cuidadosamente con agua (20 mL) bajo nitrógeno, y la agitación se continuó durante 20 min. Se le agregó más agua y éter y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y la capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se condensó al vacío para producir un material crudo. El material crudo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (hexano/EtOAc 7.5/2.5) para producir 8-metil-1-naftalenmetanol como un sólido.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.82-7.80 (1H, m), 7.73-7.69 (1H, m), 7.52-7.50 (1H, m), 7.41-7.32 (3H, m), 5.17 (2H, bs), 3.01 (3H, s).

20

Paso D: 8-Metil-naftalen-1-carbaldehído

Un matraz de 4 cuellos de 1 L equipado con un agitador superior, un condensador y un termopar, se cargó con 8-metil-1-naftalenmetanol (18.5 g, 0.107 mol) en CH_2Cl_2 (500 mL), y se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 .

Cuidadosamente, se le agregó $\text{Mn}_{(\text{IV})}\text{O}_2$ sólido (61 g, 0.7 mol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después a 40°C durante 6 h y después a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (500 mL), se filtró, y el filtrado se lavó con HCl 1 N y después se secó sobre MgSO_4 . El material crudo resultante se purificó usando cromatografía en gel de sílice (hexano /acetato de etilo 8/2), para producir 8-metil-naftalen-1-carbaldehído como un sólido.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10.92 (1H, s), 8.04 (1H, dd, $J=1.3$ y 8.1 Hz), 7.96 (1H, dd, $J=1.4$ y 7.1 Hz), 7.82-7.73 (1H, m), 7.55-7.51 (1H, m), 7.49-7.44 (2H, m), 2.82 (3H, s)

Paso E: 1-(4-Fluoro-fenil)-8-(8-metil-naftalen-1-ilmetil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona

Un matraz de 3 cuellos de 1 L equipado con un agitador superior y un termopar se cargó con 8-metil-naftalen-1-carbaldehído (13.75 g, 0.08 mol) y 1-(4-fluoro-fenil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (21.5 g, 0.085 mol) bajo N_2 en CH_2Cl_2 (500 mL). Después de agitar durante 20 min, se le agregó HOAc (1 mL) seguido por la adición cuidadosa de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ sólido (33.4 g, 0.157 mol). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente (la suspensión se convierte en solución). Después la reacción se calentó a 50°C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se trató con NaOH 0.5 N (50 mL); se agitó 10 min y después se diluyó con CH_2Cl_2 (100 mL). La capa orgánica se aisló y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se evaporó para producir un residuo, que se suspendió en éter dietílico, se agitó durante 20

min, se filtró y se secó en un horno de vacío a 60° C, para producir 1-(4-fluoro-fenil)-8-(8-metil-naftalen-1-ilmetil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.76 (1H, m), 7.72-7.69 (1H, m), 7.39-7.30 (4H, m), 6.98-6.92 (2H, m), 6.87-6.82 (2H, m), 6.24 (1H, br s), 4.66 (2H, s), 4.01 (2H, s), 3.12 (3H, s), 2.86-2.78 (4H, m), 2.33-2.23 (2H, m), 1.72 (2H, d, J=14.1 Hz);

MS (ES⁺) *m/z* 404.2 (M+H)⁺.

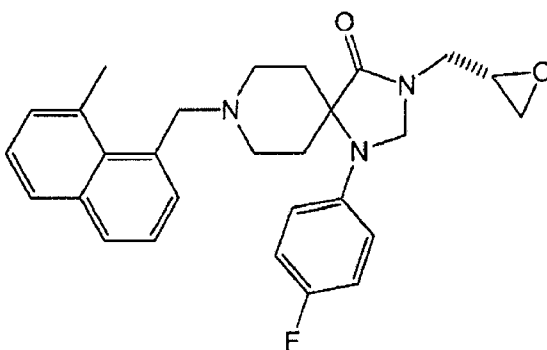
Análisis elemental:

Calculado: C, 69.26%, H, 7.06%, N, 11.34%, F: 3.91%, H₂O: 1.85%

Medido: C, 68.96%, H, 6.83%, N, 11.38%, F: 4.00%, H₂O: 0.58%

EJEMPLO 2

1-(4-Fluoro-fenil)-8-(8-metil-naftalen-1-ilmetil)-3-(S)-oxiranilmetil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona



Se disolvió 1-(4-fluoro-fenil)-8-(8-metil-naftalen-1-ilmetil)-1,3,8-

triaza-espiro[4.5]-decan-4-ona (2.0 g, 4.95 mmol) en N,N-dimetilformamida
 (25.0 mL). A la mezcla de reacción a 0° C se le agregó entonces hidruro de
 sodio (60% en aceite mineral, 238 mg, 5.94 mmol), bajo una atmósfera de
 nitrógeno; la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora. A la mezcla
 5 de reacción a 0° C se le agregó entonces (2R)-(-)-glicidil-3-
 nitrobenzenosulfonato (1.54 g, 5.94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a
 0°C durante una hora, después a temperatura ambiente bajo una atmósfera
 de nitrógeno durante 18 horas, y luego se dividió entre agua y acetato de etilo.
 La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se filtró, y el
 10 disolvente se evaporó al vacío para producir un aceite crudo. El aceite crudo
 se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (metanol 2.5%
 /diclorometano) para producir el compuesto del título como una espuma.

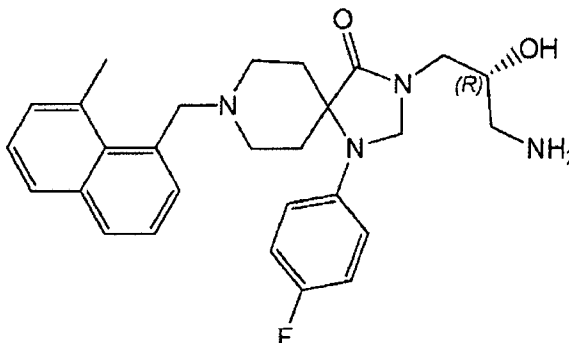
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.76 (1H, m), 7.73-7.69 (1H,
 m), 7.38-7.31 (4H, m), 6.99-6.91 (2H, m), 6.89-6.84 (2H, m), 4.76 (1H, d, J=4.8
 15 Hz), 4.65 (1H, d, J=4.8 Hz), 4.01 (2H, s), 3.20-3.11 (6H, m), 2.86-2.77 (5H, m),
 2.61-2.59 (1H, m), 2.31-2.21 (2H, m), 1.69-1.63 (2H, m).

MS (ES⁺) *m/z* 460.2 (M+H)⁺.

EJEMPLO 3

3-(3-Amino-2-(R)-hidroxi-propil)-1-(4-fluoro-fenil)-8-(8-metil-naftalen-1-ilmetil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

5



10

Se disolvió 1-(4-fluoro-fenil)-8-(8-metil-naftalen-1-ilmetil)-3-(S)-oxiranilmetil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (0.06 g, 0.13 mmol) en alcohol etílico (2 mL) y alcohol metílico (0.4 mL). Entonces se agregó a la solución hidróxido de amonio concentrado (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante dos horas en un matraz a presión. Después se evaporó el disolvente al vacío para dar un aceite crudo. El aceite crudo se purificó por cromatografía de vaporización instantánea (amoníaco al 5.0% 2.0 M en metanol/diclorometano), para producir el compuesto del título como una espuma.

20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.75 (1H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.37-7.30 (4H, m), 6.97-6.91 (2H, m), 6.87-6.83 (2H, m), 4.74 (2H, s), 4.0 (2H, s), 3.79-3.74 (1H, m), 3.57-3.52 (1H, m), 3.41-3.36 (1H, m), 3.11 (3H, s), 2.91-2.74 (4H, m), 2.66-2.61 (1H, m), 2.30-2.23 (2H, m), 1.66 (2H, d, J=13.7 Hz).

MS (ES⁺) m/z 477.1 (M+H)⁺.

EJEMPLO 4

5 Sal monosulfato cristalina anhidra de 3-(3-amino-2-(R)-hidroxi-propil)-1-(4-fluoro-fenil)-8-(8-metil-naftalen-1-ilmetil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decan-
4-ona

Se trató 3-(3-amino-2-(R)-hidroxi-propil)-1-(4-fluoro-fenil)-8-(8-metil-naftalen-1-ilmetil)-1,3,8-triaza-espiro[4,5]decan-4-ona (50 mg) en etanol
 10 (1 mL) con 1 eq de H₂SO₄ 18M y agua (0.2 mL), y después se calentó para disolver los sólidos. La solución resultante se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. El sólido resultante se recogió y se secó en una almohadilla de filtro para dar el compuesto del título como un sólido.

15 Empieza a fundirse a 196 °C, con picos a 210 °C y 224 °C.

EJEMPLO 5

Preparación de la sal monosulfato del compuesto de fórmula (Is),
directamente de la sal de ácido bis-2-ceto-L-gulónico del compuesto de
 20 fórmula (Is)

La sal de ácido bis-2-ceto-L-gulónico de 3-(3-amino-2-(R)-hidroxi-propil)-1-(4-fluoro-fenil)-8-(8-metil-naftalen-1-ilmetil)-1,3,8-triaza-

espiro[4.5]decan-4-ona (10 g, 10 mmol) y ácido sulfúrico (1.1 g, 11 mmol) en agua (11 mL), se calentaron aproximadamente a 75-80 °C, y después la solución resultante se trató con etanol (60 g). Al enfriar a 50 °C se formó un precipitado. La mezcla de reacción se enfrió a 20-25 °C durante 5 aproximadamente 1.5 a 2 h y después se agitó durante aproximadamente 10-12 h. El sólido se filtró, se lavó con etanol (30 g) y se secó en un horno de vacío a 60 °C para producir el compuesto del título como un sólido.

EJEMPLO 6

10 Recristalización de la sal monosulfato del compuesto de fórmula (Is)

La sal de ácido bis-2-ceto-L-gulónico de 3-(3-amino-2-(R)-hidroxi-propil)-1-(4-fluoro-fenil)-8-(8-metil-naftalen-1-ilmetil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona (3.3 g, 5.74 mmol) en agua (95 mL), se calentó a 100 15 °C. La solución resultante se filtró en caliente y el filtrado se concentró bajo presión y temperatura reducidas (50 mbar, 60 °C) para eliminar aproximadamente 80 g de agua. Manteniendo la temperatura de reacción entre 60-70 °C, se le agregó etanol (34 mL). Después de que empezó la precipitación, la reacción se enfrió a 25 °C durante un periodo de 20 aproximadamente 1.5 a 2 h y la agitación se continuó durante aproximadamente 12-14 h. El sólido se aisló por filtración al vacío y se lavó con agua (2 x 7 mL) y etanol (9 mL). El sólido se secó en un horno de vacío a 60 °C para producir el compuesto del título como un sólido.

EJEMPLO 7

Formas de dosis sólidas que comprenden la sal monosulfato cristalina de 3-(3-amino-2-(R)-hidroxi-propil)-1-(4-fluoro-fenil)-8-(8-metil-naftalen-1-ilmetil)-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona

5

Se prepararon formas de dosis sólidas en tabletas que comprenden la sal monosulfato cristalina del compuesto de fórmula (Is), con las composiciones enlistadas en el cuadro 2. Los ingredientes se mezclaron y se comprimieron en tabletas de acuerdo con los métodos conocidos. En el siguiente cuadro, la abreviatura BHA representa hidroxitolueno butilado, la abreviatura BTA representa hidroxianisol butilado. PROSOLV HD90® es celulosa microcristalina silicificada de alta densidad, compuesta de 98% de celulosa microcristalina y 2% de dióxido de silicio coloidal. CROSPOLIDONA es un homopolímero sintético de N-vinil-2-pirrolidona entrelazada.

15

CUADRO 2

Formas de dosis sólidas de tableta

20

		(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
Compuesto (Is)	Activo	1.0	5.0	25.0	100.0	250.0
PROSOLV HD90®	Relleno	62.83	314.15	44.84	179.36	448.40
CROSPOLIDONA	Disintegrador	4.0	20.0	4.0	16.0	40.0
BHT	Antioxidante	0.035	0.175	0.035	0.14	0.35
BHA	Antioxidante	0.035	0.175	0.035	0.14	0.35
Acido esteárico	Lubricante	2.1	10.5	2.29	9.16	22.9

EJEMPLO 8**Modelo *in vivo* de ratas que gustan del alcohol**

Se usaron ratas machos adultas que gustan del alcohol reproducidas selectivamente (N=14). Esta raza particular de ratas bebedoras de alcohol ha sido caracterizada y se ha usado ampliamente para estudiar los efectos de diferentes compuestos sobre la ingestión voluntaria de alcohol (Farren y otros, 2000; Rezvani y otros, 1990, 1991, 1992a, 1992b, 1999, 2000, 2003; Murphy y otros, 1988; Overstreet y otros, 2003, 1999; Li y McBride, 1990). Las ratas se alojaron individualmente en jaulas aprobadas bajo temperatura ambiente constante de 22 °C + 1°C y un ciclo de luz-oscuridad de 12:12 (8:00-20:00, oscuridad). Los animales se alimentaron con la fórmula de rata/ratón/hámster 3000 de Agway Prolab y se les dio agua libremente.

La ingestión de alcohol se determinó usando el método estándar de elección de dos botellas utilizada en estos y otros laboratorios durante muchos años (Murphy y otros 1988; Rezvani y otros 1990, 1991, 1993, 1995, 1997, Rezvani y Grady, 1994, Rezvani y otros, 1993). Primero, durante 2 días se dio a los animales libre acceso al agua en un tubo de Richter graduado. Después, durante 3 días consecutivos se les dio libre acceso solo a una solución de etanol al 10% (v/v). Durante este periodo los animales se acostumbraron a beber de los tubos de Richter y al sabor y los efectos farmacológicos del alcohol. Posteriormente se les dio libre acceso tanto al agua como a la solución de alcohol al 10% durante por lo menos 4 semanas

consecutivas y durante todo el estudio. Las ratas tuvieron libre acceso a la comida. Se registró la ingestión de agua y alcohol 6 h y 24 h después del tratamiento, mientras que la ingestión de comida se midió a las 24 horas. Se midieron los pesos corporales de los animales el día del tratamiento y el día

5 después.

Después de establecer un valor de referencia estable de la ingestión de alcohol, comida y agua, se administró a las ratas (alimentación por sonda) a las 9:30 a.m., ya sea el vehículo o el compuesto de fórmula (I) en una de cuatro dosis (1, 3, 10 y 30 mg/kg), usando un diseño cruzado con

10 asignación aleatoria. Para poder comparar la eficacia del compuesto de fórmula (I) sobre la ingestión de alcohol se incluyó naltrexona como un control positivo. A las mismas ratas se les dio una dosis oral de 20 mg/kg de naltrexona. Todos los animales recibieron todos los tratamientos en un orden aleatorio. El intervalo entre los tratamientos fue de por lo menos 1 semana.

15 Se registró la ingestión de alcohol y agua a las 6 h y 24 h después de la administración del fármaco, y la ingestión de comida se registró a las 24 h. El volumen de la administración de fármaco fue de 6 ml/kg.

En los cuadros 3 y 4 que se muestran más abajo se presentan los resultados a las 6 h y 24 h después de la dosificación, como medias

20 $\pm$ SEM. La ingestión de alcohol (g/kg) se calculó multiplicando el volumen de alcohol consumido en ml por 10% y 0.7893 (densidad de etanol) /peso corporal en kg. La preferencia de alcohol, expresada como un porcentaje, se calculó de la siguiente manera (volumen de alcohol consumido en ml

/ingestión total de fluido en ml) x 100 (Rezvani y Grady, 1994; Rezvani y otros, 1997). Se determinaron diferencias estadísticas entre los grupos tratados con fármaco y de control usando ANOVA con mediciones repetidas. Cada tratamiento se comparó con el valor de vehículo correspondiente. La abreviatura NS indica que la diferencia de valor no fue estadísticamente significativa.

CUADRO 3

Efecto del compuesto (I-A) en las ratas que gustan del alcohol (N=14; 6 h después de la dosificación)

10

15

20

Compuesto	Ingestión de alcohol (g/kg)	Preferencia de alcohol (%)	Ingestión total de fluido (mL/kg)	Ingestión de agua (mL/kg)	Tipo de resultado
MC (vehículo)	2.2 ± 0.225	77.4 ± 5.73	45.7 ± 4.49	18.9 ± 3.14	Media S.E.M. Valor p
Naltrexona 20 mg/kg vía oral	1.19 ± 0.25 0.0007	46.8 ± 7.91 0.0003	39.7 ± 6.02 NS	12.6 ± 2.48 0.0453	Media S.E.M. Valor p
Comp. (I-A) 1 mg/kg vía oral	1.85 ± 0.234 NS	75.1 ± 5.60 NS	44.7 ± 6.60 NS	7.36 ± 1.67 0.0003	Media S.E.M. Valor p
Comp. (I-A) 3 mg/kg vía oral	1.53 ± 0.184 0.012	61.6 ± 6.19 NS	51.0 ± 6.23 NS	12.7 ± 2.67 0.0477	Media S.E.M. Valor p
Comp. (I-A) 10 mg/kg vía oral	1.59 ± 0.238 0.034	62.4 ± 6.33 NS	46.7 ± 4.19 NS	9.93 ± 2.13 0.0046	Media S.E.M. Valor p
Comp. (I-A) 30 mg/kg vía oral	0.905 ± 0.198 0.0001	46.7 ± 8.20 0.0003	38.2 ± 6.93 NS	11.4 ± 2.39 0.0174	Media NS S.E.M. Valor p

NS = Estadísticamente no significativo

CUADRO 4

Efecto del compuesto (I-A) en las ratas que gustan del alcohol (N=14; 24 h después de la dosificación)

5	Compuesto	Ingestión de alcohol (g/kg)	Preferencia de alcohol (%)	Ingestión total de fluido (mL/kg)	Ingestión de agua (mL/kg)	Ingestión de comida (g)	Tipo de resultado
	MC (vehículo)	5.5 ± 0.694	81.8 ± 5.63	105 ± 12.7	37.9 ± 5.28	21.6 ± 1.32	Media S.E.M. Valor p
	Naltrexona 20 mg/kg vía oral	3.64 ± 0.545 0.0028	58.8 ± 6.77 0.0008	118 ± 10.8 NS	29.9 ± 5.21 NS	19.1 ± 1.34 NS	Media S.E.M. Valor p
10	Comp. (I-A) 1 mg/kg vía oral	4.95 ± 0.389 NS	80.4 ± 4.68 NS	104 ± 11.1 NS	13.1 ± 2.26 0.0001	16.3 ± 0.773 0.0012	Media S.E.M. Valor p
	Comp. (I-A) 3 mg/kg vía oral	4.43 ± 0.339 NS	68.9 ± 4.87 NS	120 ± 9.23 NS	26.2 ± 4.56 0.0299	22.4 ± 1.07 NS	Media S.E.M. Valor p
	Comp. (I-A) 10 mg/kg vía oral	4.73 ± 0.351 NS	71.7 ± 3.56 NS	129 ± 9.98 0.0119	24.3 ± 3.76 0.0119	22.2 ± 1.33 NS	Media S.E.M. Valor p
15	Comp. (I-A) 30 mg/kg vía oral	3.16 ± 0.582 0.0002	50.1 ± 7.77 0.0001	123 ± 10.3 NS	34.0 ± 4.73 NS	21.5 ± 1.26 NS	Media NS S.E.M. Valor p

Como se muestra en el cuadro 1 anterior, una administración oral aguda de 3, 10 y 30 mg/kg del compuesto de fórmula (I-A) redujo significativamente la ingestión de alcohol a las 6 h, en comparación con el vehículo. Como se muestra en el cuadro 2 anterior, a las 24 h solo la dosis de 30 mg/kg del compuesto de fórmula (I-A) fue estadísticamente significativa (p<0.0002) para reducir la ingestión de alcohol. Por comparación, la naltrexona siguió siendo estadísticamente significativa (p<0.0028) para reducir la ingestión de alcohol 24 h después de la dosificación. Adicionalmente, tanto

a las 6 horas como a las 24 horas después de la dosificación, la naltrexona y el compuesto de fórmula (I-A) a 30 mg/kg redujeron la preferencia de alcohol (otras dosis del compuesto de fórmula (I-A) no afectaron significativamente la preferencia de alcohol a un nivel estadísticamente significativo).

5

EJEMPLO 9

Ratas que gustan del alcohol -Estudios crónicos y de readministración

En este estudio se usaron ratas machos adultas que gustan del alcohol reproducidas selectivamente. Las ratas que gustan del alcohol reproducidas selectivamente se usan ampliamente para estudiar los efectos supresores de compuestos sobre la ingestión voluntaria de alcohol (Faren y otros 2000; Rezvani y otros, 1990, 1991, 1992a, 1992b, 1999, 2000, 2002; 2003; Murphy y otros, 1988; Overstreet y otros, 1992, 1999; Li y McBride, 1995).

Las ratas se alojaron individualmente bajo una temperatura ambiente constante de $22^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ y un ciclo de luz-oscuridad de 12:12 (7:00-19:00, oscuridad). Los animales se alimentaron con la fórmula de rata/ratón/hámster 3000 de Agway Prolab y se les dio agua libremente.

20

Establecimiento de la ingestión de alcohol de referencia

La ingestión de alcohol se determinó usando un método estándar de elección de dos botellas (Murphy y otros 1988; Rezvani y otros 1990, 1991, 1993, 1995, 1997, Rezvani y otros, 2007a,b; Rezvani y Grady, 1994).

Primero, durante 1 día se dio a los animales libre acceso al agua en un tubo de Richter graduado. Después, durante 3 días consecutivos se les dio libre acceso solo a una solución de etanol al 10% (v/v). Durante este periodo los animales se acostumbraron a beber de los tubos de Richter y al sabor y los efectos farmacológicos del alcohol. Posteriormente se les dio libre acceso tanto al agua como a la solución de alcohol al 10% durante por lo menos 4 semanas consecutivas y durante todo el estudio. Las animales siguieron teniendo libre acceso a la comida. Se registró la ingestión de agua y alcohol a las 6 h y 24 h.

10 Estudio A: Administración crónica

Después de establecer un valor de referencia confiable de la ingestión de alcohol y agua, los animales se asignaron aleatoriamente a un régimen de tratamiento. Una vez al día se administró a los animales, por alimentación por sonda, ya sea vehículo (metilcelulosa al 0.5%), o el compuesto de fórmula (I-A) (30 mg/kg) o naltrexona (20 mg/kg), durante 14 días consecutivos. Para cada tratamiento se usó un grupo de 6-7 animales. La ingestión de alcohol y agua se registró 6 h y 24 h después de la administración.

Los resultados se presentan como medias $\pm$ SEM. La ingestión de alcohol (g/kg) se calculó multiplicando el volumen de alcohol consumido en ml por 10% y 0.7893 (densidad de etanol) /peso corporal en kg. La preferencia de alcohol, expresada como un porcentaje, se calculó como (volumen de alcohol consumido en ml /ingestión total de fluido en ml) x 100

(Rezvani y Grady, 1994; Rezvani y otros, 2007a). Se determinaron diferencias estadísticas entre los grupos tratados con fármaco y de control usando ANOVA y una prueba t de Student Tukey para comparación múltiple.

Los resultados del estudio A proveen una medida de si los animales desarrollan o no tolerancia a los efectos supresores del compuesto de prueba después de un tratamiento crónico. Los resultados del estudio A se dan más abajo en los cuadros 5, 6 y 7. En los cuadros 5-8, la abreviatura “(I-A)” representa el compuesto de fórmula (I-A), la abreviatura “Naltx” representa naltrexona y la abreviatura “EtOH” representa etanol.

CUADRO 5

Resultados del estudio crónico –Ingestión de alcohol

	Ingestión de alcohol 6 h (g/kg/6 h)			Ingestión de alcohol 24 h (g/kg/6 h)		
	Vehículo	Naltx (20 mg/kg)	(I-A) (30 mg/kg)	Vehículo	Naltx (20 mg/kg)	(I-A) (30 mg/kg)
Día 1	2.46	1.93	1.31	4.56	4.28	4.04
Día 2	2.96	2.08	1.54	5.19	4.75	3.71
Día 3	3.02	2.18	1.71	5.46	5.00	3.39
Día 4	3.00	2.72	1.24	5.66	5.25	2.68
Día 5	3.38	2.85	1.54	6.45	5.30	2.97
Día 6	2.88	2.62	1.04	5.91	5.55	2.99
Día 7	2.74	2.38	1.34	5.52	5.13	3.60
Día 8	3.18	2.56	1.63	6.12	6.07	3.97
Día 9	3.00	2.44	1.84	6.01	6.31	3.78
Día 10	3.21	3.09	1.38	5.31	5.81	3.00
Día 11	3.18	3.10	1.17	6.29	6.13	2.86
Día 12	2.54	2.41	1.07	5.49	5.32	3.03
Día 13	2.77	2.39	0.96	5.58	5.56	2.67
Día 14	2.92	2.65	0.55	5.86	6.01	1.91

CUADRO 6

Resultados del estudio crónico –Ingestión de agua

5

10

	Ingestión de agua 6 h (g/kg)			Ingestión de agua 24 h (g/kg)		
	Vehículo	Naltx (20 mg/kg)	(I-A) (30 mg/kg)	Vehículo	Naltx (20 mg/kg)	(I-A) (30 mg/kg)
Día 1	10	12	10	23	28	19
Día 2	19	14	19	29	29	32
Día 3	11	12	16	26	30	29
Día 4	13	9	15	22	21	31
Día 5	17	9	28	27	18	37
Día 6	10	5	13	26	36	25
Día 7	6	5	11	16	14	16
Día 8	8	3	12	14	13	23
Día 9	8	4	10	17	10	22
Día 10	9	4	6	17	13	12
Día 11	9	1	9	9	1	9
Día 12	7	2	17	7	2	17
Día 13	8	4	13	8	4	13
Día 14	8	3	16	18	10	28

CUADRO 7

Resultados del estudio crónico –Preferencia de alcohol

15

20

	Preferencia de alcohol (% EtOH) Ingestión 6 h			Preferencia de alcohol (% EtOH) Ingestión 24 h		
	Vehículo	Naltx (20 mg/kg)	(I-A) (30 mg/kg)	Vehículo	Naltx (20 mg/kg)	(I-A) (30 mg/kg)
Día 1	77	64	62	66	65	72
Día 2	70	67	48	70	68	56
Día 3	77	70	53	73	68	54
Día 4	74	80	52	78	77	50
Día 5	71	81	39	75	79	47
Día 6	75	86	60	75	72	59
Día 7	85	88	65	81	84	76
Día 8	84	88	61	84	85	70
Día 9	82	89	67	83	89	68
Día 10	82	91	72	80	85	73
Día 11	82	99	67	90	99	81
Día 12	81	95	51	90	97	69
Día 13	81	90	45	90	95	67
Día 14	82	92	28	82	89	45

Como se muestra en los cuadros anteriores, las ratas tratadas con el compuesto de fórmula (I-A) mostraron una reducción de la ingestión de alcohol a las 6 h y 24 h durante los 14 días. Los datos también indican que durante los 14 días de administración los animales no desarrollan tolerancia al

5 los efectos reductores de alcohol del compuesto de fórmula (I-A).

Estudio B: Efecto posterior a la privación

Después del estudio A, las ratas se mantuvieron con alcohol durante 15 días sin fármaco. El día 16 después de la alimentación por sonda se dio a las ratas comida y agua solo durante 72 horas. Al día siguiente, 45

10 min antes de volverlas a exponer al alcohol, las ratas se trataron con vehículo (metilcelulosa al 0.5%), naltrexona (20 mg/kg) o compuesto de fórmula (I-A) (30 mg/kg). Se midió entonces la ingestión de alcohol, 1, 3, 6 y 24 h después de la exposición.

Los resultados se presentan como medias. La ingestión de

15 alcohol (g/kg) se calculó multiplicando el volumen de alcohol consumido en ml por 10% y 0.7893 (densidad del etanol) /peso corporal en kg. La preferencia de alcohol, expresada como porcentaje, se calculó como (volumen de alcohol consumido en ml /ingestión total de fluido en ml) x 100 (Rezvani y Grady, 1994; Rezvani y otros, 2007a). Se determinaron diferencias estadísticas entre

20 los grupos tratados con fármaco y de control usando ANOVA y una prueba t de Student Tukey para comparación múltiple.

Los resultados del estudio B proveen una medida de la eficiencia del compuesto de prueba para suprimir las ansias de alcohol inducidas

después de la privación. Los resultados del estudio B se muestran en el cuadro 8 siguiente.

CUADRO 8

Estudio B: Supresión de las ansias después de la privación

	1 Hora después de la dosificación			
Tratamiento	Alcohol, g/kg	% EtOH	Agua, g/kg	Fluido total
Vehículo	1.21	96	0.79	16.16
Naltx 20 mg/kg	0.48	95	0.26	6.33
(I-A) 30 mg/kg	0.39	84	0.85	5.50
	3 Horas después de la dosificación			
Vehículo	1.76	95	1.13	23.45
Naltx 20 mg/kg	1.15	94	0.88	15.46
(I-A) 30 mg/kg	0.72	75	3.88	12.65
	6 Horas después de la dosificación			
Vehículo	3.27	94	3.10	44.54
Naltx 20 mg/kg	2.35	87	4.12	33.85
(I-A) 30 mg/kg	1.48	72	5.78	24.68
	24 Horas después de la dosificación			
Vehículo	6.63	93	6.83	90.79
Naltx 20 mg/kg	6.47	87	12.26	94.20
(I-A) 30 mg/kg	3.72	73	14.67	62.58

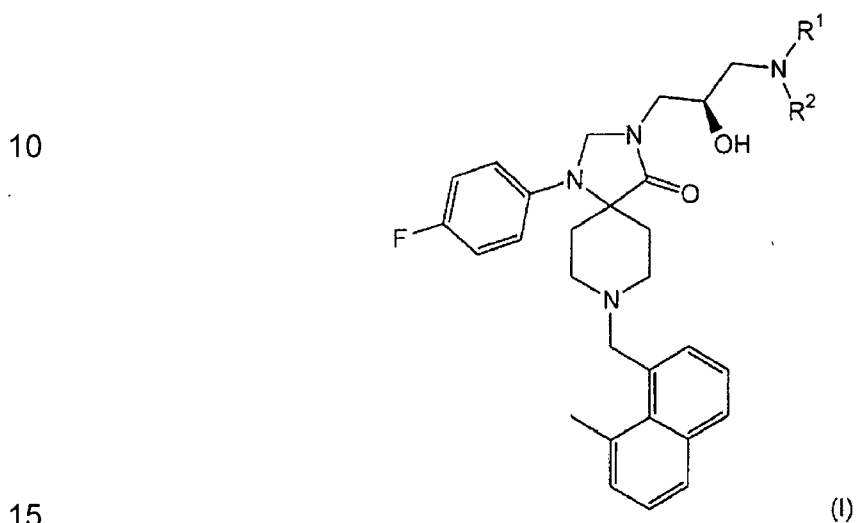
Como se muestra en el cuadro 8 anterior, las ratas tratadas con el compuesto de fórmula (I-A) mostraron una disminución de la ingestión y preferencia de alcohol, 1, 3, 6 y 24 horas después de la dosificación, sugiriendo que el compuesto puede ser efectivo para suprimir las ansias posteriores a la privación.

Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos provistos con fines ilustrativos, se entenderá

que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones o modificaciones usuales dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

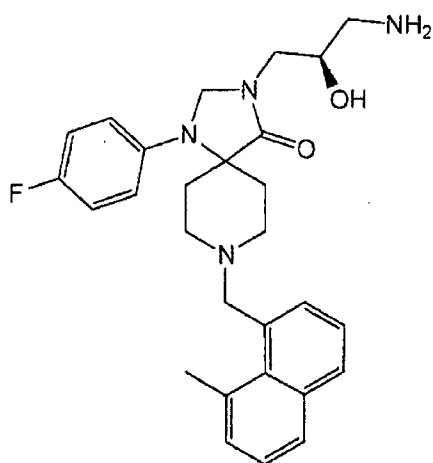
NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1.- Un método de tratamiento del abuso, adicción o dependencia del alcohol, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I):



en donde: R¹ y R², cada uno independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C₁₋₄; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; solo o en una terapia combinada con al menos un agente contra la adicción.

20 2.- Un método de tratamiento del abuso, adicción o dependencia del alcohol, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I-A):



(I-A)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3.- El método que se reclama en la reivindicación 2, en donde el
 10 compuesto de fórmula (I-A) o su sal farmacéuticamente aceptable es una sal
 monosulfato cristalina de un compuesto de fórmula (I-A).

4.- El método que se reclama en la reivindicación 2, en donde el
 abuso, adicción o dependencia del alcohol es el abuso del alcohol o la
 dependencia del alcohol.

5.- El método que se reclama en la reivindicación 2, en donde el
 15 abuso, adicción o dependencia del alcohol es el ansia de alcohol.

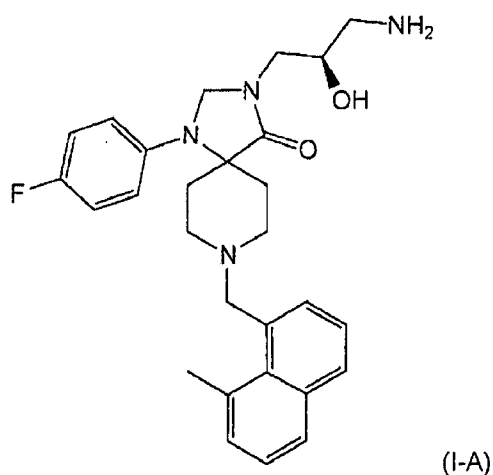
6.- El método que se reclama en la reivindicación 2, en donde el
 abuso, adicción o dependencia del alcohol es el ansia posterior a la
 abstinencia o el ansia por reincidencia.

7.- El método que se reclama en la reivindicación 2, en donde el
 20 abuso, adicción o dependencia del alcohol es el ansia de parranda.

8.- Un método de tratamiento del abuso, adicción o dependencia
 del alcohol, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo

una terapia combinada que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I-A):

5



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un agente contra la adicción.

9.- El método que se reclama en la reivindicación 8, en donde el compuesto de fórmula (I-A) o su sal farmacéuticamente aceptable es una sal monosulfato cristalina de un compuesto de fórmula (I-A).

15

10.- El método que se reclama en la reivindicación 8, en donde el agente contra la adicción se selecciona del grupo que consiste en un fármaco de sustitución, un fármaco de reemplazo, un fármaco que bloquea el ansia, un fármaco que bloquea o mitiga los síntomas de la abstinencia, y un fármaco que bloquea las sensaciones agradables y gratificantes del abuso de sustancias.

20

11.- El método que se reclama en la reivindicación 8, en donde el agente contra la adicción se selecciona del grupo que consiste en naltrexona,

nalmeveno, disulfiram, acamprosato, topiramato, risperidona, paliperidona, ondansetrón, fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina, venlafaxina, y duloxetina.

12.- El método que se reclama en la reivindicación 11, en donde
5 el agente contra la adicción se selecciona del grupo que consiste en naltrexona, disulfiram y acamprosato.

13.- El método que se reclama en la reivindicación 12, en donde el agente contra la adicción es la naltrexona.

14.- El método que se reclama en la reivindicación 8, en donde el
10 abuso, adicción o dependencia del alcohol es el abuso del alcohol o la dependencia del alcohol.

15.- El método que se reclama en la reivindicación 8, en donde el abuso, adicción o dependencia del alcohol es el ansia de alcohol.

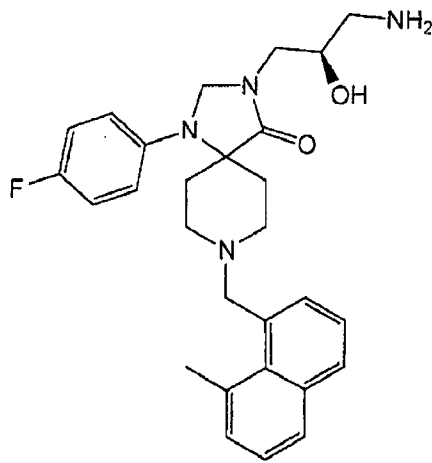
16.- El método que se reclama en la reivindicación 8, en donde el
15 abuso, adicción o dependencia del alcohol es el ansia posterior a la abstinencia o el ansia por reincidencia.

17.- El método que se reclama en la reivindicación 8, en donde el abuso, adicción o dependencia del alcohol es el ansia de parranda.

18.- Un método de tratamiento del abuso, adicción o
20 dependencia del alcohol, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una terapia combinada que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un agente contra la adicción y una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal monosulfato cristalina de un

compuesto de fórmula (I-A):

5



(I-A)

10

19.- El método que se reclama en la reivindicación 18, en donde el agente contra la adicción se selecciona del grupo que consiste en naltrexona, nalmefeno, disulfiram, acamprosato, topiramato, risperidona, paliperidona, ondansetrón, fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina, venlafaxina y duloxetina.

15

20.- El método que se reclama en la reivindicación 18, en donde el agente contra la adicción es la naltrexona.

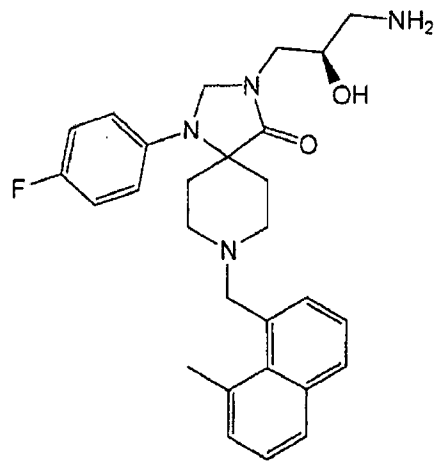
21.- El método que se reclama en la reivindicación 18, en donde el abuso, adicción o dependencia del alcohol es el abuso del alcohol, la dependencia del alcohol o el ansia de alcohol.

20

22.- Un método de tratamiento del abuso, adicción o dependencia del alcohol, que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una terapia combinada que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de naltrexona y una cantidad terapéuticamente

efectiva de un compuesto de fórmula (I-A):

5



(I-A)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

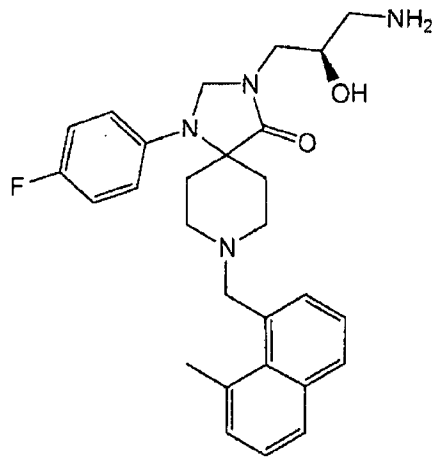
10

23.- El método de tratamiento del abuso, adicción o dependencia del alcohol, que se reclama en la reivindicación 22, que comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo una terapia combinada que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de naltrexona y una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal monosulfato cristalina de un

15

compuesto de fórmula (I-A):

20



(I-A)

PETITORIO

Original (para PRESENTACION)

0	Para uso exclusivo de la Oficina receptora	PCT/US07/84751
0-1	No. de Solicitud Internacional	
0-2	Fecha de Presentación Internacional	RO/US 15 DE NOVIEMBRE DE 2007(15.11.07)
0-3	Nombre de Oficina receptora y "Solicitud Internacional PCT"	SOLICITUD INTERNACIONAL DE PCT RO/US
0-4	Forma - Solicitud PCT PCT/RO/101	
0-4-1	Elaborada utilizando	PCT-SAFE [modo FACIL] Versión 3.51.022.197 MT/FOP 20071001/0.20.5.10
0-5	Petición El suscrito solicita que la presente solicitud internacional sea procesada según el Tratado de Cooperación en Patentes	
0-6	Oficina Receptora (especificada por el solicitante)	Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos (USPTO) (RO/US)
0-7	Referencia de archivo del solicitante o agente	PRD2777WOPCT
I	Título de la invención	METODOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ABUSO, ADICCION Y DEPENDENCIA DEL ALCOHOL
II	Solicitante	
II-1	Esta persona es	únicamente solicitante
II-2	Solicitante para	todos los Estados designados excepto E.U.A.
II-4	Nombre	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
II-5	Dirección	Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Bélgica
II-6	Estado de nacionalidad	BELGICA
II-7	Estado de residencia	BELGICA
II-8	Teléfono No.	732 524-5352
II-9	Fax No.	732 524-2808
II-10	Correo electrónico	pherridg@corus.jnj.com

III-1 PETITORIO	
III-1-1	Solicitante y/o inventor
III-1-1	Esta persona es Original (para PRESENTACION)
III-1-2	Solicitante para
III-1-4	Nombre (APELLIDO, Nombre)
III-1-5	Dirección
III-1-6	Estado de nacionalidad
III-1-7	Estado de residencia
V DESIGNACIONES	
V-1	La presentación de esta solicitud constituye bajo la Regla 4.9(a), la designación de todos los Estados Contratantes obligados por el PCT a la fecha de presentación internacional, para el otorgamiento de cada tipo de protección disponible y, cuando aplique, para el otorgamiento de patentes regionales y nacionales.
VI-1	Reclamo de prioridad de la primera solicitud nacional
VI-1-1	Fecha de presentación
VI-1-2	Número
VI-1-3	País
VI-2	Solicitud de documento de prioridad La Oficina receptora es requerida para preparar y transmitir a la Oficina Internacional una copia certificada de la(s) primera(s) solicitud(es) arriba identificada(s) como el(los) inciso(s):
VI-3	Incorporación como referencia: Cuando un elemento de la solicitud internacional referido en el Artículo 11(1)(iii)(d) o (e) o una parte de la descripción, reivindicaciones o dibujos referida en la Regla 20.5(a) no esté de otra forma contenida en esta solicitud internacional pero esté completamente contenida en una solicitud anterior cuya prioridad se reclame en la fecha en la que uno o más elementos referidos en el Artículo 11(1)(iii) hubieran sido primero recibidos por la Oficina receptora, ese elemento o parte, se somete a confirmación bajo la Regla 20.6, incorporada como referencia en esta solicitud internacional para efectos de la Regla 20.6.
VII-1	Autoridad de Búsqueda Internacional Seleccionada

solamente E.U.A.
VAIDYA, Anil
J&J PRD
Welsh and McKean Roads
Spring Jouse, Pennsylvania 19477-0776
Estados Unidos de América
E.U.A.
E.U.A.

28 de Noviembre de 2006 (28.11.2006)
60/861,375
E.U.A.

VI-1

Oficina de Patente Europea (EPO) (ISA/EP)

PETITORIO

Original (para PRESENTACION)

VIII	Declaraciones	Número de declaraciones	
VIII-1	Declaración sobre la identidad del inventor	-	
VIII-2	Declaración sobre la autoridad del solicitante, como en la fecha de presentación internacional, para solicitar y que sea concedida una patente	-	
VIII-3	Declaración sobre la autoridad del solicitante, como en la fecha de presentación internacional, para reclamar la prioridad de la primera solicitud		
VIII-4	Declaración de autoría (sólo para los propósitos de la designación de los Estados Unidos de América)	-	
VIII-5	Declaración sobre revelaciones no perjudiciales o excepciones por falta de novedad	-	
IX	Lista de verificación	Número de hojas	Archivo(s) electrónico(s) anexo(s)
IX-1	Solicitud (incluyendo hojas de declaración)	4	✓
	Descripción	30	-
IX-2	Reivindicaciones	6	-
IX-3	Resumen	1	✓
IX-4	Dibujos	0	-
IX-5	TOTAL	41	
	Elementos anexos	Documento(s) en papel anexo(s)	Archivo(s) electrónico(s) anexo(s)
IX-8	Hoja de cálculo de derechos	✓	-
IX-17	Medios físicos PCT-SAFE	-	✓
IX-19	Figuras de los dibujos que deben acompañar al resumen		
IX-20	Idioma de presentación de la solicitud internacional	Inglés	
X-1	Firma del solicitante, agente o representante común	/Peter Herridge/	
X-1-1	Nombre (APELLIDO, Nombre)	JANSEN PHARMACEUTICA, N. V.	
X-1-2	Nombre designatario	HERRIDGE, Meter	
X-1-3	Capacidad	Apoderado	

PETITORIO

Original (para PRESENTACION)

PARA USO EXCLUSIVO DE LA OFICINA RECEPTORA		
10-1	Fecha de recepción real de la solicitud internacional indicada	PTO/PCT 15 DE NOVIEMBRE DE 2007 (15.11.07)
10-2	Dibujos	
10-2-1	Recibidos	
10-2-2	No recibidos	
10-3	Fecha corregida de recepción real debido a documentos o dibujos recibidos posteriormente pero en tiempo que completa la solicitud internacional indicada	
10-4	Fecha de recepción en tiempo de las correcciones requeridas bajo el Artículo 11(2) PCT	
10-5	Autoridad de Búsqueda Internacional	ISA/EP
10-6	Transmisión de copia de búsqueda retrasada hasta que se pague el derecho de búsqueda	
PARA USO EXCLUSIVO DE LA OFICINA INTERNACIONAL		
11-1	Fecha de recepción de la copia de registro por la Oficina Internacional	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	PCT/US07/84751
0-2	International Filing Date	RO/US 15 NOV 2007 (15.11.07)
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	PCT INTERNATIONAL APPLICATION RO/US
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.022.197 MT/FOP 20071001/0.20.5.10
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD2777WOPCT
I	Title of Invention	METHODS FOR THE TREATMENT OF ALCOHOL ABUSE, ADDICTION AND DEPENDENCY
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
II-5	Address	Turnhoutseweg 30 2340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732 524-5352
II-9	Facsimile No.	732 524-2808
II-10	e-mail	pherridg@corus.jnj.com

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	VAIDYA, Anil
III-1-5	Address	J&J PRD Welsh and McKean Roads Spring House, Pennsylvania 19477-0776 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	28 November 2006 (28.11.2006)
VI-1-2	Number	60/861,375
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VI-3	Incorporation by reference : where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	✓
IX-2	Description	30	-
IX-3	Claims	6	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	41	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	/Peter Herridge/	
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.	
X-1-2	Name of signatory	HERRIDGE, Peter	
X-1-3	Capacity	Proxyholder	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	PTO/PCT 15 NOV 2007 (15.11.07)
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 June 2008 (05.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/067177 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 31/438 (2006.01) A61P 25/32 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/084751

(22) International Filing Date:
15 November 2007 (15.11.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/861,375 28 November 2006 (28.11.2006) US

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

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): VAIDYA, Anil
[US/US]; J & J PRD, Welsh and McKean Roads, Spring
House, PA 19477-0776 (US).

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

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(54) Title: METHODS FOR THE TREATMENT OF ALCOHOL ABUSE, ADDICTION AND DEPENDENCY

(57) Abstract: The present invention is directed to methods for the treatment of alcohol abuse, addiction and / or dependency, alone and in combination with one or more anti-addiction agents.



WO 2008/067177 A2

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 June 2008 (05.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/067177 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 31/438 (2006.01) A61P 25/32 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/084751

(22) International Filing Date:
15 November 2007 (15.11.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/861,375 28 November 2006 (28.11.2006) US

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

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): VAIDYA, Anil
[US/US]; J & J PRD, Welsh and McKean Roads, Spring
House, PA 19477-0776 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, MT, 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
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:
30 October 2008

(54) Title: METHODS FOR THE TREATMENT OF ALCOHOL ABUSE, ADDICTION AND DEPENDENCY

(57) Abstract: The present invention is directed to methods for the treatment of alcohol abuse, addiction and / or dependency, alone
and in combination with one or more anti-addiction agents.



WO 2008/067177 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/084751

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/438 A61P25/32

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

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, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/022558 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; BATTISTA KATHLEEN [US]; BIGNAN GILLES []) 18 March 2004 (2004-03-18) page 147; examples 34,46,50,51 page 3, paragraphs 1,3 claims 14,15 page 181; example 67 page 46, line 4	1-23
A	WO 00/06545 A (SCHERING CORP [US]) 10 February 2000 (2000-02-10) page 8, paragraphs 1,4 page 67, paragraph 3	

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 August 2008

Date of mailing of the international search report

25/08/2008

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) 340-3016

Authorized officer

Bonzano, Camilla

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/084751

Box No. 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 1-23 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 No. 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 allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/084751

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004022558 A	18-03-2004	AU 2003268512 A1	29-03-2004
		BR 0306309 A	19-10-2004
		CA 2498275 A1	18-03-2004
		CN 1694883 A	09-11-2005
		EP 1601674 A2	07-12-2005
		JP 2006500393 T	05-01-2006
		KR 20050043935 A	11-05-2005
		MX PA05002622 A	08-09-2005
		NZ 538307 A	30-04-2008
		ZA 200502836 A	28-06-2006
WO 0006545 A	10-02-2000	AT 277013 T	15-10-2004
		AU 768607 B2	18-12-2003
		AU 5205699 A	21-02-2000
		BR 9912495 A	02-05-2001
		CA 2338206 A1	10-02-2000
		CN 1311777 A	05-09-2001
		DE 69920476 D1	28-10-2004
		DE 69920476 T2	13-10-2005
		EP 1100781 A1	23-05-2001
		ES 2229750 T3	16-04-2005
		HK 1034070 A1	01-04-2005
		HU 0103840 A2	28-02-2002
		ID 29137 A	02-08-2001
		JP 3881516 B2	14-02-2007
		JP 2002521472 T	16-07-2002
		NO 20010467 A	26-03-2001
		NZ 509033 A	28-11-2003
		PL 345671 A1	02-01-2002
		PT 1100781 T	31-12-2004
		RU 2237060 C2	27-09-2004
		SK 962001 A3	10-07-2001
		TR 200100241 T2	21-06-2001
		TW 502021 B	11-09-2002
		ZA 200100150 A	07-01-2002

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

Remitente: LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Destinatario Véase forma PCT/ISA/220:		PCT OPINION ESCRITA DE LA ADMINISTRACION ENCARGADA DE LA BUSQUEDA INTERNACIONAL (Regla 43bis.1 del PCT)	
		Fecha de expedición (día/mes/año) véase forma PCT/ISA/210 (Segunda Hoja)	
Referencia del expediente del solicitante o del mandatario Véase forma PCT/ISA/220 PRD2777WO		PARA CONTINUAR LA TRAMITACION Véase párrafo 2 abajo	
Solicitud internacional N° PCT/US2007/084751	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 15.11.2007	Fecha de prioridad (día/mes/año) 28.11.2006	
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional e CIP INV.A61K31/438 A61P25/32			
Solicitante JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.			
1 La presente opinión contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes: ☒ Recuadro I Base de la opinión ☐ Recuadro II Prioridad ☒ Recuadro III No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial ☐ Recuadro IV Falta de unidad de invención ☒ Recuadro V Declaración motivada según la Regla 43bis.1.a)i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta ☐ Recuadro VI Ciertos documentos citados ☐ Recuadro VII Defectos en la solicitud internacional ☐ Recuadro VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional 2. CONTINUACION DE LA TRAMITACION Si se hace una petición de examen preliminar internacional, esta opinión se considerará como una opinión escrita de la Administración encargada del examen preliminar internacional ("IPEA") salvo en aquellos casos en los que el solicitante elija una Administración distinta a ésta y, la IPEA elegida haya notificado a la Oficina Internacional según lo previsto en la Regla 66.1bis(b) que las opiniones escritas de esta Administración encargada de la búsqueda internacional no serán consideradas como tales. Si esta opinión es, como se indica más arriba, considerada como una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a que presente ante la IPEA una respuesta por escrito junto con modificaciones, en su caso, antes de la expiración del plazo de 3 meses a contar desde la fecha de envío del formulario PCT/ISA/220 o antes de la expiración del plazo de 22 meses a contar desde la fecha de prioridad, aplicándose el plazo que expire más tarde. Para otras opciones, consultar el formulario PCT/ISA/220. 3. Para más detalles, ver las notas del formulario PCT/ISA/220.			
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas Tel. +31 70 3409- 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Fecha en que se ha concluido esta opinión Véase forma PCT/ISA/210	Funcionario autorizado Bonzano, Camilla N° de teléfono: +31 70 340-2202

**OPINION ESCRITA DE LA ADMINISTRACION
ENCARGADA DE LA BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud internacional N°
PCT/US2007/084751

Recuadro I. Base de la opinión

1. Por lo que respecta al **idioma** esta opinión se ha establecido sobre la base de:

☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó

☐ una traducción de la solicitud original al _____, que es el idioma de una traducción proporcionada a los fines de la búsqueda internacional (según las Reglas 12.3.a) y 23. 1.b)).

2. ☐ Esta opinión se ha establecido teniendo en cuenta la **rectificación de un error evidente** autorizado por o notificado a esta Administración según la Regla 91 (Regla 43bis.1 a)).

3. En lo que se refiere a **las secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos** divulgadas en la solicitud internacional y necesarias para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido sobre la base de:

a. Tipo de material

☐ una lista de secuencias

☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias

b. Formato del material

☐ en papel

☐ en formato electrónico

c. Fecha de presentación/entrega

☐ contenido en la solicitud internacional tal y como se presentó

☐ presentado junto con la solicitud internacional en formato electrónico

☐ presentado posteriormente a esta Administración a los fines de la búsqueda

4. Además, en caso de que se haya presentado más de una versión o copia de una lista de secuencias y/o tabla relacionada con ella, se ha entregado la declaración requerida de que la información contenida en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a la de la solicitud tal y como se presentó o no va más allá de lo presentado inicialmente.

5. Comentarios adicionales:

Recuadro III. No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

No se ha examinado la cuestión de saber si el objeto de la invención reivindicada parece ser nuevo, si implica una actividad inventiva (no ser evidente), o si es susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta:

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 1-23 (parcialmente)

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional o las reivindicaciones Nos. 1-23 (parcialmente) en cuestión se refieren al objeto siguiente, respecto del cual la Administración no está obligada a efectuar una búsqueda internacional (*precisar*):

Véase hoja separada

- ☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (*indíquense cuáles a continuación*) o las reivindicaciones Nos. en cuestión, no son claros, de manera que no es (*precisar*)
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión, no están fundadas adecuadamente en la descripción, por lo que es imposible formular una opinión significativa (*precisar*)
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones No.
- ☐ no se puede formar una opinión significativa sin la lista de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:
 - ☐ proporcionó una lista de secuencias en papel de acuerdo a la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del examen preliminar internacional en forma y manera aceptable para ella.
 - ☐ proporcionó una lista de secuencias en formato electrónico de acuerdo con la norma prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estuvo a disposición de la Administración encargada del examen preliminar internacional en forma y manera aceptable para ella.
 - ☐ pagó la tasa por presentación tardía de una lista de secuencias en respuesta a un requerimiento según las Reglas 13 *ter.* 1.(a) o (b).
- ☐ no se pudo formular una opinión significativa sin las tablas relativas a las listas de secuencias; el solicitante no presentó en el plazo establecido dichas tablas en formato electrónico de acuerdo con los requisitos técnicos establecidos en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas, y dichas tablas no estuvieron a disposición de la Administración encargada de la búsqueda internacional en forma y manera aceptable para ella.
- ☐ as tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si se han presentado únicamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas
- ☐ Ver Recuadro Suplementario para más detalles.

Recuadro V. Declaración motivada según la Regla 43bis.1.(a)(i) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1.	Declaración			
	Novedad (N)	SI:	Reivindicaciones	<u>8-23</u>
		NO:	Reivindicaciones	<u>1-7</u>
	Actividad inventiva (IS)	SI:	Reivindicaciones	=
		NO	Reivindicaciones	<u>1-23</u>
	Aplicación industrial (IA)	SI:	Reivindicaciones	<u>1-23</u>
		NO:	Reivindicaciones	=
2.	Citas y explicaciones			
	<u>Véase hoja separada</u>			

Ref. Inciso III

Las reivindicaciones 1-23 se refieren a la materia en cuestión que a consideración de esta Autoridad está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1 (iv) PCT. Por consiguiente, en vista del Artículo 33(5) del PCT esta autoridad en principio no formula opinión sobre novedad, actividad inventiva o aplicabilidad industrial de la materia en cuestión de estas cláusulas (artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Ref. Inciso V

1. Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 1-23 sobre la cuestión de si son patentables o no, no existen criterios unificados en los estados apegados al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como patentables la materia en cuestión de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir reivindicaciones para un compuesto conocido para uso en un primer o un posterior tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

2. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 2004/022558 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE];
BATTISTA KATHLEEN [US]; BIGNAN GILLES []) 18 Marzo 2004
- D2: WO 00/06545 A (SCHERING CORP [US]) 10 Febrero 2000

Novedad

3.1 D1 describe el uso de compuestos que caen bajo las fórmulas reivindicadas en el presente (I) y (I-A) así como una lista de sales como la sal sulfato, para tratar una lista de trastornos como el el abuso de sustancias y apetito. Estos compuestos se describen como ligandos del receptor de proteína G ORL-. Ver en particular el ejemplo 34: R1,R2=H; ejemplo 46: R1=etilo, R2=metilo; ejemplo 50:R1,R2=metilo; ejemplo 51: R1=H, R2=metilo.

3.2 Las presentes reivindicaciones se refieren específicamente al tratamiento de abuso de alcohol, y no a cualquier abuso de sustancias. Sin embargo, el trastorno tratado actualmente, no representa una selección de sobre la técnica antecedente, en donde se releva el tratamiento más genérico de abuso de sustancias, por las siguientes razones.

Lo que se tiene que establecer en el examen en cuanto a novedad se refiere es si el estado de la técnica puede revelar, es decir poner a disposición del público, el contenido de la materia en cuestión de la invención al experto en una materia técnica. Se debe cumplir con el siguiente

criterio: el área seleccionada no debe proporcionar un espécimen arbitrario de la técnica antecedente, es decir no una simple modalidad de la descripción previa sino otra invención (selección intencional).

Este requerimiento no se cumple en el presente caso porque el tratamiento de abuso de alcohol representa el tratamiento de una dependencia, así como el tratamiento de cualquier abuso de sustancia, sin efecto técnico diferente sobre la técnica antecedente. Por ello, la selección en la presente solicitud no es una selección intencional sobre la técnica antecedente.

Por ello, la materia de las reivindicaciones 1-7 no es novedosa (artículo 33(2) PCT).

Actividad inventiva

4.1 Las reivindicaciones presentes 1-7, en cuanto a novedad, son obvias en virtud de la técnica antecedente.

D2 divulga cómo los moduladores del receptor de ORL-1 son útiles para tratar el abuso de alcohol. La presente solicitud difiere de D2 en que los compuestos usados para el mismo propósito son moduladores de ORL-1 de las presentes fórmulas.

El problema a resolverse mediante la presente invención es encontrar un tratamiento alternativo al abuso de alcohol.

Los moduladores de ORL-1 de la presente fórmula ya se conocían en la técnica, en particular para su uso en terapia para tratar el abuso de sustancias.

Sería evidente para el experto en la técnica esperar de los compuestos actuales, ya conocidos como moduladores de ORL-1 y para tratar el abuso de sustancias en general, una actividad para tratar específicamente el abuso de alcohol.

4.2 La materia en cuestión de las presentes reivindicaciones 8-23 parece ser novedosa y por ende cumple con los requerimientos del artículo 33(2) del PCT. Ninguno de los documentos de la técnica antecedente divulga el uso de una asociación de los compuestos de las fórmulas actuales I o I-A con otros agentes anti adicción para tratar el abuso, la adicción y dependencia al alcohol. La presente solicitud empero no satisface los requerimientos del artículo 33(3) PCT, porque la materia en cuestión de las reivindicaciones 8-23 no involucra actividad inventiva.

La atención del solicitante radica en el hecho que el uso de una combinación de dos o más compuestos activos que tengan una actividad similar y ya conocida debe considerarse como inventiva, sólo si acarrea un efecto sorprendente y probado.

Se necesita un efecto sinérgico para motivar una actividad inventiva para el uso de una combinación de dos compuestos conocidos individualmente para el tratamiento de una enfermedad: efectivos aditivos simples entre los compuestos de la fórmula reivindicada y otro

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/US2007/084751

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD
INV. A61K31/438 A61P25/32

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	WO 2004/022558 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V [BE]; BATTISTA KATHLEEN [E.U.A.]; BIGNAN GUILLES [J] 18 de Marzo de 2004 (18-03-2004) página 147; ejemplos 34, 46, 50, 51 página 3, párrafos 1, 3 reivindicaciones 14, 15 página 181; ejemplo 67 página 46; línea 4	1-23
A	WO 00/06545 A (SCHERING CORP [US]) 10 de Febrero de 2000 (10-02-2000) página 8; párrafos 1, 4 página 67, párrafo 3	

☐ En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados: documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de "A" presentación internacional o de prioridad que no entra en conflicto con la solicitud pero que se cita para entender el principio o teoría de la invención
"E" documento anterior pero publicada en fecha de present. internacional	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no o que se puede considerarse novedosa o que involucre activ. inventiva referencia al Cuando el documento se considera solo
"L" documento que puede plantear dudas sobre reivindicaciones de prioridad cita por para establecer fecha public. de otra cita o documento aisladamente considerado. por una razón especial (como la indicada).	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que involucre actividad inventiva cuando el
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, exhibición u otros medios	documento se combina con otros documentos similares y dicha combinación es obvia a un experto en la técnica.
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después que la fecha de prioridad reclamada.	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
15 de Agosto de 2008

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional
25/08/2008

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
Oficina de Patente Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2,
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado
Bonzazo, Camilla

Nº de fax

Formulario PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Abril 2005)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/US2007/084751

Recuadro II Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (continuación del punto 2 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no se ha realizado en relación a ciertas reivindicaciones según el artículo 17(2)(a) por los siguientes motivos:

1. ☒ ... Las reivindicaciones Nos.
se refieren a una materia en cuestión respecto a la cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:
Aunque las reivindicaciones 1-23 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se realizó con base en los efectos supuestos del compuesto/composición.
2. ☐ ... Las reivindicaciones Nos.:
se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda internacional provechosa, concretamente:
3. ☐ ... Las reivindicaciones Nos.:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6.4(a).

Recuadro III Observaciones cuando falta unidad de invención (continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la Búsqueda Internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

1. ☐ ... Dado que todas las tasas adicionales requeridas han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. ☐ ... Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda podrían serlo sin realizar un esfuerzo que justifique tasas adicionales, esta Administración no requirió el pago de tasas adicionales.
3. ☐ ... Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda de tipo internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ ... Ninguna de las tasas adicionales requeridas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda de tipo internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, han sido cubiertas por las reivindicaciones Nos.:

Indicación en cuanto a la protesta

- ☐ ... Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante y, en su caso, el pago de una tasa de protesta.
- ☐ ... Se acompañó a las tasas adicionales la protesta del solicitante, pero la tasa de protesta aplicable no se pagó en el plazo establecido para ello.
- ☐ ... El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna protesta.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº
PCT/US2007/084751

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
5	WO 2004022558 A 18-03-2004	AU 2003268512 A1	29-03-2004
		BR 0306309 A	19-10-2004
		CA 2498275 A1	18-03-2004
		CN 1694883 A	09-11-2005
		EP 1601674 A2	07-12-2005
		JP 2006500393 T	05-01-2006
		KR 20050043935 A	11-05-2005
		MX PA05002622 A	08-09-2005
		NZ 538307 A	30-04-2008
		ZA 200502836 A	28-06-2006
10	WO 0006545 A 10-02-2000	AT 277013 T	15-10-2004
		AU 768607 B2	18-12-2003
		AU 5205699 A	21-02-2000
		BR 9912495 A	02-05-2001
		CA 2338206 A1	10-02-2000
		CN 1311777 A	05-09-2001
		DE 69920476 D1	28-10-2004
		DE 69920476 T2	13-10-2005
		EP 1100781 A1	23-05-2001
		ES 2229750 T3	16-04-2005
15	WO 0006545 A 10-02-2000	HK 1034070 A1	01-04-2005
		HU 0103840 A2	28-02-2002
		ID 29137 A	02-08-2001
		JP 3881516 B2	14-02-2007
		JP 2002521472 T	16-07-2002
		NO 20010467 A	26-03-2001
		NZ 509033 A	28-11-2003
		PL 345671 A1	02-01-2002
		PT 1100781 T	31-12-2004
		RU 2237060 C2	27-09-2004
20	WO 0006545 A 10-02-2000	SK 962001 A3	10-07-2001
		TR 200100241 T2	21-06-2001
		TW 502021 B	11-09-2002
		ZA 200100150 A	07-01-2002

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2007/084751

International filing date (day/month/year)
15.11.2007

Priority date (day/month/year)
28.11.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/438 A61P25/32

Applicant
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.

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

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



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

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Bonzano, Camilla

Telephone No. +31 70 340-2202



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/084751

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

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

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material:

- ☐ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material:

- ☐ on paper
- ☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing:

- ☐ contained in the international application as filed.
- ☐ filed together with the international application in electronic form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/084751

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 1-23 (partially)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-23 (partially) relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/084751

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>8-23</u>
	No: Claims	<u>1-7</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>=</u>
	No: Claims	<u>1-23</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-23</u>
	No: Claims	<u>=</u>

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Claims 1-23 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, in view of Article 33(5) PCT no opinion on novelty, inventive step or industrial applicability of the subject-matter of these claims should in principle be formulated by this Authority (Article 34(4)(a)(I) PCT).

An opinion on novelty, inventive step and industrial applicability will, however, be given under Item V: the opinion regarding these claims is based on the alleged effects of the compound/composition.

Re Item V

1. For the assessment of the present claims 1-23 on the question whether they are patentable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first or a further use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

2. Reference is made to the following documents:

- D1: WO 2004/022558 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE];
BATTISTA KATHLEEN [US]; BIGNAN GILLES []) 18 March 2004
D2: WO 00/06545 A (SCHERING CORP [US]) 10 February 2000

Novelty

3.1 D1 discloses the use of compounds falling under the presently claimed formulas (I) and (I-A), and a list of salts such as the sulfate salt, for treating a list of disorders, among which substance abuse and craving. These compounds are described as ORL-1 G protein receptor ligands. See in particular example 34: R1,R2=H; example 46: R1=ethyl, R2=methyl; example 50: R1,R2=methyl; example 51: R1=H, R2=methyl.

3.2 The present claims refer specifically to the treatment of alcohol abuse, and not of any substance abuse. The disorder presently treated, however, does not represent a selection over the prior art, where the more generic treatment of substance abuse is disclosed, for the following reasons.

What has to be established in the examination as to novelty is whether the state of the art is likely to reveal, i.e. make available to the public, the content of the invention's

subject-matter to the skilled person in a technical teaching. The following criterium must be satisfied: the selected area should not provide an arbitrary specimen from the prior art, i.e. not a mere embodiment of the prior description, but another invention (purposive selection).

This requirement is not met in the present case because the treatment of alcohol abuse represents the treatment of a dependency as well as the treatment of any substance abuse, with no different technical effect over the prior art. Therefore the selection in the present application is not a purposive selection over the prior art.

The subject-matter of claims 1-7 is therefore not new (Article 33(2) PCT).

Inventive step

4.1 Present claims 1-7, as far as novel, are obvious in view of the prior art.

D2 discloses how ORL-1 receptor modulators are useful for treating alcohol abuse.

The present application differs from D2 in that the compounds used for the same purpose are ORL-1 modulators of the present formulas.

The problem to be solved by the present invention is to find an alternative treatment of alcohol abuse.

ORL-1 modulators of the present formula were already known in the art, in particular for use in therapy for treating substance abuse.

It would be obvious for the man skilled in the art to expect from the present compounds, already known as ORL-1 modulators and for treating substance abuse in general, an activity in specifically treating alcohol abuse.

4.2 The subject matter of present claims 8-23 appears to be novel and meets therefore the requirements of Article 33(2) PCT. None of the prior art documents discloses the use of an association of the compounds of the present formulas I or I-A with other anti addiction agents for treating alcohol abuse, addiction and dependency. The present application however does not meet the requirements of Article 33(3) PCT, because the subject-matter of claims 8-23 does not involve an inventive step.

The attention of the applicant is drawn to the fact that the use of a combination of two or more active compounds having a similar, already known activity, is to be considered as inventive, only if it gives a proven surprising effect.

A synergistic effect is necessary to motivate an inventive step for the use of a combination of two compounds individually known for the treatment of a disease: simple additive effects between the compounds of the claimed formula and another anti addiction agent can not

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

International application No.

PCT/US2007/084751

serve as basis for inventivity:

It is pointed out that no synergistic effect has been proven by the Applicant. There are no examples showing that these combinations are synergistic. In the absence of any evidence that the present compositions show either an unexpected high synergetic effect or reduced side-effects, the presence of an inventive step has to be denied. For establishing inventive step it is necessary to make credible, on the balance of probability, the existence of a true supra additive synergism, if, as in the present case, the combination of two known active compounds is prima facie obvious in view of their known properties. It would therefore be obvious to the person skilled in the art, to use for treating alcohol abuse the present compounds, already known for treating substance abuse, in combination with the other well known anti addiction agents.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HERRIDGE, Peter L.
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick
NJ 08933-7003
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 20 May 2009 (20.05.2009)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PRD2777WOPCT	
International application No. PCT/US2007/084751	International filing date (day/month/year) 15 November 2007 (15.11.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address VAIDYA, Anil J & J PRD Welsh and McKean Roads Spring House, PA 19477-0776 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address VAIDYA, Anil H. 0-60 Witehall Street Fair Lawn New Jersey 07410 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 90 90	Authorized officer Taylor Sean e-mail pt07.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 07
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2007/084751

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HERRIDGE, Peter L.
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick
NJ 08933-7003
ETATS-UNIS D'AMERIQUEDate of mailing (day/month/year)
20 May 2009 (20.05.2009)Applicant's or agent's file reference
PRD2777WOPCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2007/084751International filing date (day/month/year)
15 November 2007 (15.11.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☒ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

State of Nationality

State of Residence

HERRIDGE, Peter L.
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick
NJ 08933-7003
United States of America

Telephone No.

732 524 5352

Facsimile No.

732 524 2808

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Taylor Sean

e-mail pt07.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 07

Facsimile No. +41 22 338 90 90

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2007/084751

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

VAIDYA, Anil
J & J PRD
Welsh and McKean Roads
Spring House, PA 19477-0776
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 20 March 2008 (20.03.2008)	
Applicant's or agent's file reference PRD2777WOPCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2007/084751	International filing date (day/month/year) 15 November 2007 (15.11.2007)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 28 November 2006 (28.11.2006)
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
28 November 2006 (28.11.2006)	60/861,375	US	13 March 2008 (13.03.2008)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Yoshiko Kuwahara

e-mail PT07.PCT@WIPO.INT
Telephone No. +41 22 338 74 07

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (October 2005)

1/DLEUD5QM0

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN 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

☐

Sandra Rodríguez

Firma Responsable

Fecha

May - 24 - 9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-055461 - -00000-0000

Fecha: 2009-05-29 15:30:30 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 91

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia