

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 087**

51 Int. Cl.:
A61K 31/325 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05775692 .6**
96 Fecha de presentación: **26.07.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1928451**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.06.2008**

54 Título: **Procedimientos para tratar trastornos relacionados con sustancias**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.07.2012

73 Titular/es:
SK Biopharmaceuticals Co., LTD
99 Seorin-dong Jongro-gu
Seoul 110-110, KR

72 Inventor/es:
PLATA-SALAMAN, Carlos R.;
ZHAO, Boyu y
TWYMAN, Roy E.

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 385 087 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimientos para tratar trastornos relacionados con sustancias.

Campo de la invención

5 La presente invención está dirigida a procedimientos para prevenir, tratar o mejorar los trastornos relacionados con sustancias. Más particularmente, la presente invención está dirigida al uso de ciertos compuestos de 1-fenil-1, 2-etanodiol monocarbamato o dicarbamato halogenados, solos o en combinación con otros medicamentos, para venir, tratar o mejorar los trastornos relacionados con sustancia, incluida la dependencia, el abuso de sustancias y los trastornos inducidos por sustancias.

Antecedentes de la invención

10 Los trastornos relacionados con sustancias incluyen trastornos relacionados con tomar una droga e incluye trastornos de uso de sustancias, tales como la dependencia y abuso de sustancias y trastornos inducidos por sustancias, tales como síndromes de retirada de sustancias y psicosis inducida por sustancias y trastornos del estado de ánimo. La dependencia de sustancias es un grupo de síntomas cognitivos, conductuales y fisiológicos cuya característica esencial es que el individuo afectado continua usando la sustancia a pesar de sufrir problemas
15 significativos relacionados con la sustancia.

Muchos fármacos pueden producir dependencia o adicción física y/o psicológica. Los opiáceos (como la heroína, el opio, la morfina y similares), simpaticomiméticos (tales como cocaína, anfetaminas, metanfetaminas y similares), hipnóticos sedantes (tales como etanol, benzodiacepinas, barbitúricos, inhalantes, fenciclidinas y similares) y aquéllos con una combinación de efectos opioides y simpaticomiméticos (tales como nicotina y similares) se
20 consideran fármacos que producen dependencia o adicción física y/o psicológica.

La dependencia o adicción a sustancias se caracteriza por un ansia o compulsión por tomar la sustancia y una incapacidad para limitar su ingesta. Adicionalmente, la dependencia de fármacos se asocia con la tolerancia al fármaco, la pérdida del efecto del fármaco tras su administración repetida y la retirada, la aparición de síntomas físicos y conductuales cuando el fármaco no se consume. Se produce sensibilización si la administración repetida
25 de un fármaco conduce a un incremento de la respuesta a cada dosis. La tolerancia, sensibilización y retirada son fenómenos que muestran un cambio en el sistema nervioso central resultante del uso continuado de fármacos que producen adicción. Dichos cambios motivan que el individuo adicto siga consumiendo el fármaco a pesar de las graves consecuencias sociales, legales, físicas y/o profesionales.

Los cambios directos, indirectos o transinápticos en la liberación y/o recaptación de dopamina han participado en los trastornos resultantes de comportamientos adictivos y en recompensar y/o reforzar el uso de fármacos, como en el "Síndrome de Deficiencia de la Recompensa". La dopamina es un neurotransmisor de monoamina que funciona fisiológicamente en la integración en el lóbulo frontal de la información en los sistemas sensorial, límbico y motor. Dado que en individuos con un alelo menor del receptor de dopamina se han encontrado funciones dopaminérgicas reducidas, el receptor de la dopamina parece ser un gen de refuerzo o recompensa. Las variantes del gen del
30 receptor de la dopamina se han asociado con alcoholismo, obesidad, ludopatía, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, síndrome de Tourette, dependencia de cocaína, dependencia de nicotina, abuso de varias sustancias y otras dependencias farmacológicas.

Los intentos para tratar la dependencia de sustancias han incluido intervención farmacéutica y conductual. El tratamiento ha incluido administrar agentes farmacológicos (p. ej., bupropion, naltrexona, acamprosato y similares), bien solos o con otros agentes para bloquear de forma variable la recaptación de dopamina o potenciar la liberación de dopamina. El tratamiento farmacológico también se ha hecho extensivo opcionalmente con terapias de modificación de la conducta para tratar la adicción. (Véase, Hoffman y col., Front. Neuroendocrinol., 1998, 19(3):187-231; Hitri y col., Clin. Pharmacol., 1994, 17:1-22; Noble, Alcohol Supp., 1994, 2:35-43; Blum y col., Pharmacogenetics, 1995, 5:121-141; patente de EE.UU. 5.039.680, patente de EE.UU. 5.075.341, patente de
35 EE.UU. 5.232.934, patente de EE.UU. 5.556.837, patente de EE.UU. 5.556.838, patente de EE.UU. 5.574.052, patente de EE.UU. 5.762.925, patente de EE.UU. 6.593.367, patente de EE.UU. 6.109.269, patente de EE.UU. 6.716.868, solicitud de patente de EE.UU. 20030144271, solicitud de PCT WO0141763).

El abuso de sustancias es un patrón de mala adaptación del uso de sustancias que se manifiesta en consecuencias adversas recurrentes y significativas relacionadas con el uso repetido de la sustancia. Estos problemas se producen
40 repetidamente durante al menos un periodo de 12 meses.

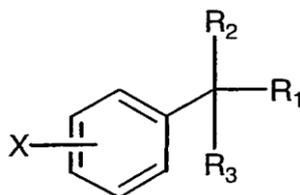
Los trastornos inducidos por sustancias se refieren a una amplia variedad de síndromes temporales o más crónicos debido a los efectos fisiológicos de la sustancia sobre el sistema nervioso central. Dichos trastornos pueden desarrollarse durante o poco después del uso de la sustancia. Estos incluyen intoxicación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

Véase, Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders, Cuarta Edición, (DSM-IV) Páginas 175-272, Publicado por la The American Psychiatric Association, Washington, DC (1994).

5 Sigue existiendo la necesidad de terapias farmacológicas eficaces para prevenir, tratar o mejorar los trastornos relacionados con sustancias resultantes de las diferentes clases de fármacos de abuso. En concreto, existe la necesidad de compuestos de molécula pequeña que se puedan sintetizar fácilmente, sean mediadores potentes y estabilizantes y agentes de restauración de las vías de neurotransmisores y sean útiles para prevenir, tratar o mejorar los trastornos relacionados con sustancias, incluidos trastornos por uso de sustancias, tales como dependencia de sustancias (adicción de fármacos y abuso de sustancias y trastornos inducidos por sustancias, incluidos, entre otros intoxicación aguda y abstinencia, y trastornos mentales inducidos por sustancias tales como delirio, demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico, trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, disfunción sexual y trastorno del sueño.

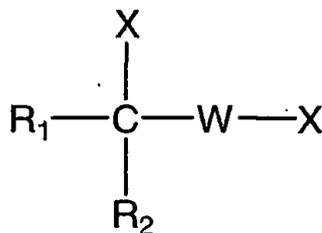
10 Los compuestos de carbamato se han divulgado en el documento WO02/067927 para el tratamiento de trastornos psicóticos, en el documento US2004/171679 para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos en el documento US3313692 para el tratamiento del sistema nervioso y en el documento WO02/067926 para el tratamiento de trastornos del movimiento.

15 Los compuestos de fenilalquilcarbamato sustituidos se han descrito en la patente de EE.UU. 3.265.728 de Bossinger, y col, como útiles para tratar el sistema nervioso central, teniendo propiedades de tranquilizar, sedación y relajación muscular de la fórmula:

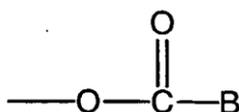


20 en la que R₁ es carbamato o alquilcarbamato que contiene de 1 a 3 átomos de carbono en el grupo alquilo; R₂ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo o hidroxialquilo que contiene de 1 a 2 carbonos; R₃ es hidrógeno o alquilo que contiene de 1 a 2 carbonos; y X puede ser halógeno, metilo, metoxi, fenilo, nitro o amino.

Un procedimiento para inducir calma y relajación muscular con carbamatos se ha descrito en la patente de EE.UU. 3.313.692 de Bossinger y col. mediante la administración de un compuesto de la fórmula:

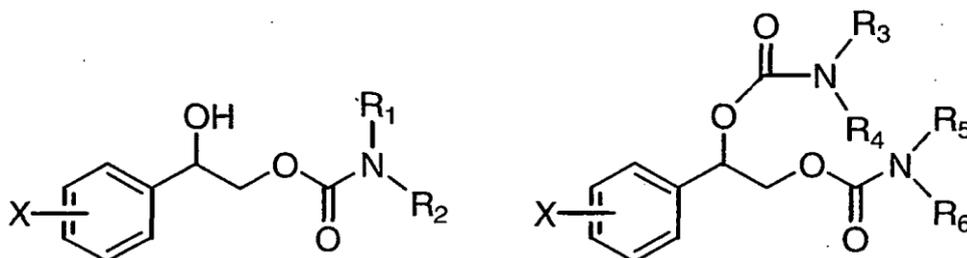


25 en la que W representa un radical alifático que contiene menos de 4 átomos de carbono, en la que R₁ representa un radical aromático, R₂ representa hidrógeno o un radical alquilo que contiene menos de 4 átomos de carbono y X representa un radical hidrógeno, hidroxilo, alcoxi o alquilo que contiene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



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

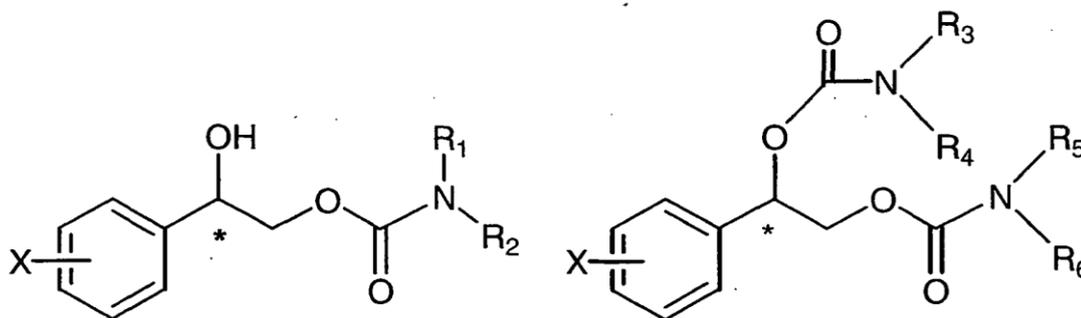
35 Formas ópticamente puras de los compuestos de fenilalquilcarbamato sustituidos se han descrito en la patente de EE.UU. 6,103,759 de Choi, y col. como eficaces para tratar y prevenir los trastornos del sistema nervioso central, incluidas convulsiones, epilepsia, ictus y espasmos musculares, y como útiles en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, particularmente como agentes anticonvulsivos, antiepilépticos, neuroprotectores y relajantes musculares de acción central y, en particular, como compuestos 2-fenil-1,-2etanodiol monocarbamato y dicarbamato sustituidos con halógeno de las fórmulas:



- 5 en las que un enantiómero predomina y en las que el anillo fenilo está sustituido en X con de uno a cinco átomos de halógeno seleccionados de átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, y R1, R2, R3, R4, R5 y R6 se seleccionan cada uno de hidrógeno y grupos alquilo lineales o ramificados con de uno a cuatro carbonos sustituidos opcionalmente con un grupo fenilo con sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidrógeno, halógeno, alquilo, alquiloxi, amino, nitro y ciano. Se describen formas enantioméricas puras y mezclas enantioméricas en las que uno de los enantiómeros predomina en la mezcla para los compuestos representados por las fórmulas anteriores; preferentemente, uno de los enantiómeros predomina en una medida de aproximadamente el 90 % o más; y, más preferentemente, de aproximadamente el 98 % o más.
- 10 Estudios preclínicos recientes han revelado propiedades farmacológicas no reconocidas anteriormente que sugieren que una forma de un compuesto de fenilalquilcarbamato sustituido es útil en la prevención, el tratamiento o la mejora de una amplia variedad de trastornos relacionados con sustancias. Dichos compuestos de monocarbamato y dicarbamato de los mismos no se han descrito previamente como útiles para prevenir, tratar o mejorar trastornos relacionados con sustancias, tales como la dependencia de sustancias y los muchos trastornos inducidos por
- 15 sustancias.

Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a un compuesto carbamato o enantiómero seleccionado de:



Fórmula (I), o

Fórmula (II)

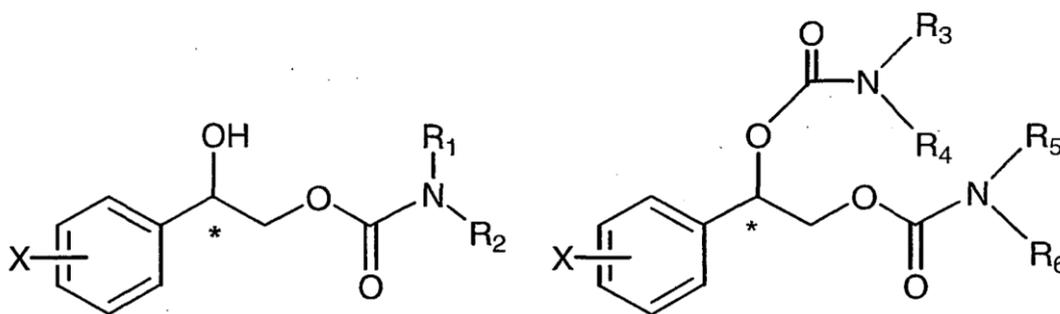
- 20 o formas cristalinas o polimórficas farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que todas las variables son como se ha descrito en el presente documento para usar en la prevención, el tratamiento o la mejora de trastornos relacionados con sustancias de acuerdo con la reivindicación 1.

La presente invención también está dirigida a un procedimiento para uso de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) para prevenir, tratar o mejorar trastornos inducidos por sustancias o enfermedades y trastornos de acuerdo con la reivindicación 1 resultantes del uso de fármacos adictivos o inductores de dependencia.

- 25 El procedimiento de la presente invención incluye el uso de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) para modular el efecto de las enfermedades y trastornos asociados con la adicción o dependencia de sustancias y síntomas de los mismos o el efecto de acontecimientos fisiológicos asociados con dichas enfermedades y trastornos, es decir trastornos inducidos por sustancias, de acuerdo con la reivindicación 1.

Descripción detallada de la invención

- 30 La presente invención describe un procedimiento para prevenir, tratar o mejorar trastornos relacionados con sustancias en un sujeto que los necesite, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado de Fórmula I o Fórmula (II).



Fórmula (I)

Fórmula (II)

o formas farmacéuticamente aceptables de los mismos; en los que

fenilo está sustituido en X con de uno a cinco átomos de halógeno seleccionados del grupo constituido por flúor, cloro, bromo y yodo, y

- 5 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan de forma independiente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₄, en el que alquilo C₁-C₄ está sustituido opcionalmente con fenilo (y, en la que fenilo está sustituido opcionalmente con sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, amino, nitro y ciano).

10 La presente invención describe un procedimiento para prevenir, tratar o mejorar trastornos relacionados con sustancias, incluida la dependencia de sustancias o la adicción a fármacos, en un sujeto que los necesite, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto seleccionado de Fórmula I o Fórmula (II).

15 La presente invención describe procedimientos para prevenir, tratar o mejorar trastornos o enfermedades inducidos por sustancias y trastornos resultantes del uso de fármacos adictivos y para modular el efecto de las enfermedades y trastornos asociados con adicción y síntomas de los mismos o el efecto de acontecimientos fisiológicos asociados con dichas enfermedades y trastornos en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado de Fórmula (I) o Fórmula (II) o administrar al sujeto una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto seleccionado de Fórmula I o Fórmula (II).

20 La presente invención describe procedimientos para prevenir, tratar o mejorar trastornos inducidos por sustancias, incluida la dependencia de sustancias, que comprende administrar al sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de un producto de combinación que tiene un compuesto seleccionado de Fórmula (I) o Fórmula (II) o una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto seleccionado de Fórmula I o Fórmula (II) en combinación con una cantidad eficaz de uno o más compuestos conocidos para tratar trastornos relacionados con sustancias. Los compuestos conocidos para tratar trastornos relacionados con sustancias incluyen, entre otros, naltrexona, naloxona u otro antagonistas del receptor de opioides, fluoxetina u otros antidepresivos ISRS, análogos de la hormona liberadora de tirotrópina, venlafaxina u otros antidepresivos INSRS, antidepresivos inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos, bupropion, carbonato de litio, anticonvulsivos, acamprosato, disulfiram (antabuse), bloqueantes de los canales de calcio antagonistas de la serotonina, fármacos que alteran el GABA, fármacos dopaminérgicos y modulador del receptor de ácido N-metil-D-aspártico (NMDA) glutamato y similares.

30 Los procedimientos de la presente invención describen además la prevención, el tratamiento o la mejora de trastornos inducidos por sustancias en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención y una composición farmacéutica o producto de combinación del mismo en un régimen terapéutico conjunto con modificación del comportamiento.

35 La presente invención incluye el uso de un compuesto seleccionado de la Fórmula (I) o la Fórmula (II) o una composición farmacéutica del mismo para la preparación de un medicamento para prevenir, tratar o mejorar trastornos relacionados con sustancias, tales como dependencia y abuso de sustancias y trastornos inducidos por sustancias.

40 Ejemplos de un compuesto seleccionado de Fórmula (I) para usar en el presente procedimiento incluyen un enantiómero de Fórmula (I) o un enantiómero de Fórmula (I) en una mezcla enantiomérica en la que predomina un enantiómero.

Ejemplos de un compuesto seleccionado de Fórmula (II) para usar en el presente procedimiento incluyen un enantiómero de Fórmula (II) o un enantiómero de Fórmula (II) en una mezcla enantiomérica en la que predomina un

enantiómero.

Para una mezcla enantiomérica de Fórmula (I) o de Fórmula (II) en la que predomina un enantiómero, el enantiómero predomina en una medida de aproximadamente el 90 % o superior. Ejemplos de la presente invención también incluyen mezclas enantioméricas en las que dicho enantiómero predomina en la medida de aproximadamente el 98 % o superior.

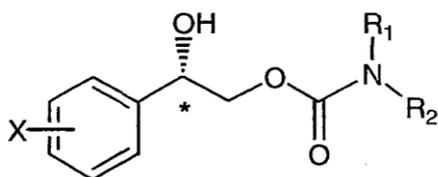
Otros ejemplos de dicho compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) incluye compuestos en los que X es cloro, en los que X está sustituido en la posición orto del anillo de fenilo de Fórmula (I) o Fórmula (II) y en los que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son hidrógeno.

Un ejemplo del presente procedimiento incluye el uso de un enantiómero seleccionado de Fórmula (I) o Fórmula (II) o una mezcla enantiomérica de las mismas, en la que un enantiómero predomina, en la que X es cloro y en la que X está sustituido en la posición orto del anillo de fenilo.

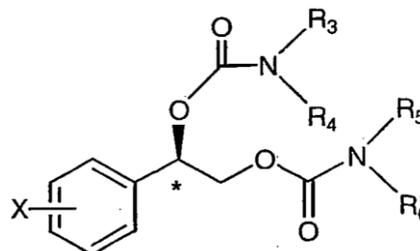
El presente procedimiento también incluye el uso de un enantiómero seleccionado de Fórmula (I) o Fórmula (II) o una mezcla enantiomérica de las mismas, en la que un enantiómero predomina, y en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son hidrógeno.

Para mezclas enantioméricas en las que predomina un enantiómero seleccionado de Fórmula (I) o Fórmula (II), dicho enantiómero predomina en una medida de aproximadamente el 90 % o superior. Las mezclas enantioméricas dentro del alcance de la presente invención también incluyen aquéllas en las que dicho enantiómero predomina en la medida de aproximadamente el 98 % o superior.

La presente invención describe un procedimiento para prevenir, tratar o mejorar trastornos relacionados con sustancias en un sujeto que los necesite, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un enantiómero seleccionado de Fórmula (Ia) o Fórmula (IIa) o una mezcla enantiomérica de Fórmula (Ia) o Fórmula (IIa) en la que predomina un enantiómero.



Fórmula (Ia)



Fórmula (IIa)

o formas farmacéuticamente aceptables de los mismos; en los que

fenilo está sustituido en X con de uno a cinco átomos de halógeno seleccionados del grupo constituido por flúor, cloro, bromo y yodo, y

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan de forma independiente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₄, en el que alquilo C₁-C₄ está sustituido opcionalmente con fenilo (y, en la que fenilo está sustituido opcionalmente con sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, amino, nitro y ciano).

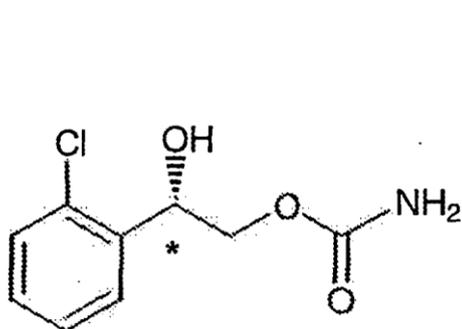
Ejemplos del presente procedimiento incluyen el uso de un enantiómero seleccionado de Fórmula (Ia) o Fórmula (IIa) o una mezcla enantiomérica de las mismas, en la que un enantiómero predomina, en la que X es cloro y en la que X está sustituido en la posición orto del anillo de fenilo.

El presente procedimiento también incluye el uso de un enantiómero seleccionado de Fórmula (Ia) o Fórmula (IIa) o una mezcla enantiomérica de las mismas, en la que un enantiómero predomina, y en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son hidrógeno.

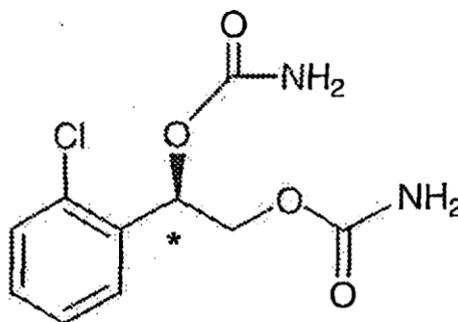
Para mezclas enantioméricas en las que predomina un enantiómero seleccionado de Fórmula (Ia) o Fórmula (IIa), dicho enantiómero predomina en una medida de aproximadamente 90 % o superior. Las mezclas enantioméricas dentro del alcance de la presente invención incluyen aquéllas en las que dicho enantiómero predomina en la medida de aproximadamente 98 % o superior.

La presente invención describe un procedimiento para prevenir, tratar o mejorar trastornos relacionados con sustancias en un sujeto que los necesite, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un

enantiómero seleccionado de Fórmula (Ib) o Fórmula (IIb) o una mezcla enantiomérica de Fórmula (Ib) o Fórmula (IIb) en la que predomina un enantiómero.



Fórmula (Ib)



Fórmula (IIb)

5 Para mezclas enantioméricas en las que predomina un enantiómero seleccionado de Fórmula (Ib) o Fórmula (IIb), dicho enantiómero predomina en una medida de aproximadamente el 90 % o superior. Las mezclas enantioméricas dentro del alcance de la presente invención incluyen aquéllas en las que dicho enantiómero predomina en la medida de aproximadamente el 98 % o superior.

La presente invención está dirigida a compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (II) o formas cristalinas o polimórficas farmacéuticamente aceptables.

10 El término "isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero difieren en sus propiedades físicas y/o químicas. Dichas sustancias tienen el mismo número y clase de átomos, pero difieren en su estructura. La diferencia de estructura puede estar en la constitución (isómeros geométricos) o en una capacidad para rotar el plano de la luz polarizada (estereoisómeros). El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y diaestereómeros son estereoisómeros en los que un átomo de carbono sustituido asimétricamente actúa como centro quiral. El término "quiral" se refiere a una molécula que no se puede superponer sobre su imagen especular, lo que implica la ausencia de un eje y un plano o centro de simetría.

15 Es evidente para los expertos en la técnica que los compuestos de la invención están presentes como racematos, enantiómeros y mezclas enantioméricas de los mismos. Un enantiómero de carbamato seleccionado de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (Ia), Fórmula (IIa), Fórmula (Ib) o Fórmula (IIb) contiene un átomo de carbono quiral asimétrico en la posición bencílica, que es el carbono alifático adyacente al anillo de fenilo (representado por el asterisco en las fórmulas estructurales).

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

25 El término "enantiómero" se refiere a uno de un par de especies moleculares que son imágenes especulares unas de otras y no son superponibles. El término "diaestereómero" se refiere a estereoisómeros que no están relacionados como imágenes especulares. Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de un(os) átomo(s) de carbono quiral(es). Los símbolos "R*" y "S*" indican las configuraciones relativas de sustituyentes alrededor de un(os) átomo(s) de carbono quiral(es).

30 Los descriptores isoméricos "R," "S," "S*" o "R*" se usan como se ha descrito en el presente documento para indicar configuración(es) de átomos respecto a una molécula central y se pretenden usar como se define en la literatura (IUPAC Recommendations for Fundamental Stereochemistry (Section E), Pure Appl. Chem., 1976, 45:13-30)(incorporado en el presente documento por referencia).

35 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como se describe en Bossinger '728, Bossinger '692 y Choi '759. Se entiende que un experto en la técnica puede seleccionar los sustituyentes y los patrones de sustitución de los compuestos de la presente invención para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que se pueden sintetizar mediante técnicas conocidas en la técnica, así como los procedimientos expuestos en la presente memoria descriptiva.

40 La presente invención proporciona un procedimiento para prevenir, tratar o mejorar la dependencia de sustancias en un sujeto que los necesite, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado de Fórmula I o Fórmula (II).

La presente invención también proporciona un procedimiento para uso de un compuesto de fórmula (I) o Fórmula (II) en la prevención, el tratamiento o la mejora de trastornos inducidos por sustancias.

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

10 Los procedimientos de la presente invención incluyen además el uso de dicho compuesto, en el que dicho compuesto es un enantiómero de un compuesto seleccionado de Fórmula (I) o Fórmula (II); o en el que dicho compuesto es un enantiómero seleccionado de Fórmula (Ia) o Fórmula (IIa), Fórmula (Ib) o Fórmula (IIb); o en el que dicho compuesto es un enantiómero de un compuesto seleccionado de Fórmula (I) o Fórmula (II) en una mezcla enantiomérica en la que predomina dicho enantiómero; o en el que dicho compuesto es un enantiómero seleccionado de Fórmula (Ia) o Fórmula (IIa), Fórmula (Ib) o Fórmula (IIb) en una mezcla enantiomérica en la que predomina dicho enantiómero.

15 Los presentes procedimientos también incluyen el uso de una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto seleccionado de Fórmula (I) o Fórmula (II) para prevenir, tratar o mejorar trastornos relacionados con sustancias, incluidas enfermedades o trastornos resultantes del uso de fármacos adictivos o para modular el efecto de las enfermedades y trastornos asociados con la adicción y los síntomas de los mismos o el efecto de los acontecimientos fisiológicos asociados con dichas enfermedades y trastornos en un sujeto que lo necesite.

20 Estos procedimientos también incluyen el uso de un compuesto seleccionado de Fórmula (I) o Fórmula (II) para la preparación de un medicamento para prevenir, tratar o mejorar trastornos relacionados con sustancias, incluidas enfermedades o trastornos resultantes del uso de fármacos adictivos o para modular el efecto de las enfermedades y trastornos asociados con la adicción y los síntomas de los mismos o el efecto de los acontecimientos fisiológicos asociados con dichas enfermedades y trastornos en un sujeto que lo necesite.

25 En los casos en los que los compuestos son bastante básicos o ácidos para formar sales de ácido o base inocuas estables, la administración de los compuestos como sales puede ser adecuada. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácido orgánico formadas con ácidos que forman un anión fisiológico aceptable, por ejemplo tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, alfa-cetoglutarato y alfa-glicerofosfato. También se pueden formar sales inorgánicas adecuadas, incluidas las sales clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto lo bastante básico, como una amina, con un ácido adecuado, dando un anión farmacéuticamente aceptable. También se pueden preparar sales de metal alcalino, por ejemplo sodio, potasio o litio, o de metales alcalino térreo, por ejemplo calcio, y sales de ácidos carboxílico.

35 La procedimiento de la presente invención también está dirigido a un procedimiento para prevenir, tratar o mejorar trastornos relacionados con sustancias, incluida la adicción a fármacos, enfermedades y trastornos resultantes del uso de fármacos adictivos o para modular el efecto de las enfermedades y trastornos asociados con adicción y síntomas de los mismos o el efecto de acontecimientos fisiológicos asociados con dichas enfermedades y trastornos en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado de Fórmula (I) o Fórmula (II), una composición farmacéutica del mismo o una composición farmacéutica que contiene uno o más de dichos compuestos o una composición farmacéutica que contiene uno o más de dichos compuestos y una cantidad segura y eficaz de uno o más agentes adicionales.

40 La expresión “dependencia de sustancias” también denominada “adicción a fármacos” se refiere a adicción física y/o psicológica a opiáceos (como la heroína, el opio, la morfina y similares), simpaticomiméticos (tales como cocaína, anfetaminas, metanfetaminas y similares), hipnóticos sedantes (tales como etanol, benzodiazepinas, barbitúricos, inhalantes, fenciclidinas y similares) y aquéllos con una combinación de efectos (tales como nicotina y similares) y similares o mezclas de los mismos.

45 Las expresiones “trastornos relacionados con sustancias”, también denominados “enfermedades y trastornos resultantes del uso de fármacos adictivos” y “enfermedades y trastornos asociados con la adicción y síntomas de los mismos” y “acontecimientos fisiológicos asociados con dichas enfermedades y trastornos” se refieren a trastornos por retirada de fármacos, tales como abstinencia del alcohol (con o sin alteraciones de la percepción y/o delirio), abstinencia de la nicotina (con o sin alteraciones asociadas con el abandono del tabaquismo) y síntomas de abstinencia debido a otras sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias con inicio durante la retirada, vulnerabilidad incluso después de periodos largos de ausencia de ansiedad inducida por desencadenante ambiental; trastorno de estado de ánimo inducido por sustancias con inicio durante la retirada; y trastorno del sueño inducido por sustancias con inicio durante la retirada y otros trastornos inducidos por sustancias, incluidos, entre otros, 50 intoxicación aguda y abstinencia, y trastornos mentales inducidos por sustancias tales como delirio, demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico, trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, disfunción sexual y trastorno del sueño.

La expresión “prevenir, tratar o mejorar” se refiere a (i) prevenir la aparición de una enfermedad, trastorno o afección en un animal que puede estar predispuesto a la enfermedad o trastorno y/o efectos de los mismos, pero que todavía no se ha diagnosticado que lo tiene; (ii) inhibir o detener el desarrollo de la enfermedad, trastorno o afección y (iii) aliviar o causar la regresión de la enfermedad, trastorno o afección.

- 5 En relación con trastornos relacionados con sustancias, la expresión “prevenir, tratar o mejorar” también se refiere a suprimir la adicción psicológica o tolerancia física al fármaco de abuso y aliviar o prevenir un síndrome de abstinencia resultante de la dependencia de fármacos.

10 El término “administrar” se refiere a un medio para prevenir, tratar o mejorar la dependencia de sustancias, prevenir, tratar o mejorar enfermedades y trastornos resultantes del uso de fármacos adictivos o modular el efecto de las enfermedades y trastornos asociados con la adicción y síntomas de los mismos o el efecto de acontecimientos fisiológicos asociados con dichas enfermedades y trastornos con un compuesto presente. Dichos medios incluyen administrar terapéutica o profilácticamente una cantidad eficaz de un compuesto, composición o medicamento de la presente invención a tiempos diferentes durante el curso de una terapia o junto con una forma en combinación. La administración profiláctica se puede producir antes de la manifestación de síntomas características de adicción a fármacos, de modo que enfermedades y trastornos resultantes del uso de fármacos adictivos o el efecto de las enfermedades y trastornos asociados con la adicción y síntomas de los mismos o el efecto de acontecimientos fisiológicos asociados con dichas enfermedades y trastornos se previenen, tratan, mejoran o, como alternativa, retrasan la progresión. Los procedimientos de la presente invención también se entienden que abarcan todos los regímenes de tratamiento terapéutico o profiláctico posibles imaginados por los expertos en la técnica.

- 20 El término “sujeto” se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación.

25 La expresión “cantidad eficaz” se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un sistema tejido, animal o ser humano buscada por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye el alivio terapéutico de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando y profiláctico.

30 La cantidad eficaz de un compuesto seleccionada de Fórmula (I) o Fórmula (II) o una composición farmacéutica del mismo puede ser de aproximadamente 0,01 µg/kg/dosis a aproximadamente 300 mg/kg/dosis. Cantidades eficaces también pueden ser de aproximadamente 0,01 µg/kg/dosis a aproximadamente 100 mg/kg/dosis. Una cantidad eficaz también contemplada puede ser de aproximadamente 0,05 µg/kg/dosis a aproximadamente 10 mg/kg/dosis. Otra cantidad eficaz incluye de aproximadamente 0,1 µg/kg/dosis a aproximadamente 5 mg/kg/dosis. Por tanto, la cantidad eficaz del ingrediente activo contenido por unidad de dosificación (p. ej., comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharada y similares) como se ha descrito en el presente documento puede estar en un intervalo de aproximadamente 700 ng/dosis a aproximadamente 21 g/dosis para un sujeto que tiene un peso de aproximadamente 70 kg.

- 35 El término “composición” se refiere a un producto que contiene un compuesto de la presente invención (tal como un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que es el resultado, directa o indirectamente, de dichas combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas).

40 El término “medicamento” se refiere a un producto para usar en la prevención, el tratamiento o la mejora de trastornos relacionados con sustancias, tales como dependencia de sustancias, abuso de sustancias, o trastornos inducidos por sustancias en un sujeto que lo necesite.

45 La expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a entidades moleculares y composiciones que tienen la suficiente pureza y calidad para usar en la formulación de una composición o medicamento de la presente invención. Dado que el uso (clínico y de venta sin receta) tanto humano como veterinario está incluido igualmente dentro del alcance de la presente invención, una formulación incluiría una composición o medicamento para uso humano o veterinario.

50 La expresión “sal farmacéuticamente aceptable del mismo” se refiere a una sal de ácido o básica de los compuestos de la invención que tienen la suficiente pureza y calidad para usar en la formulación de una composición o medicamento de la presente invención y son tolerados y son lo bastante no tóxicos para usar en una preparación farmacéutica.

55 Un compuesto seleccionado de Fórmula (I) o Fórmula (II) o composición farmacéutica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar por cualquier vía de administración convencional, incluidas, entre otras, las vías oral, pulmonar, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica, bucal, basal, sublingual, ocular, rectal y vaginal. Además, la administración directa en el sistema nervioso incluye, sin estar limitada por la presente tecnología, la liberación intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal o periespinal o mediante liberación con catéteres o agujas intracraneales o intravertebrales con o sin dispositivos de bomba.

Será fácilmente evidente para los expertos en la técnica que cualquier dosis o frecuencia de administración que proporcione el efecto terapéutico o profiláctico descrito en el presente documento es adecuada para usar en la presente invención.

5 Los regímenes de dosificación se pueden variar en función del requisito de los sujetos (incluidos los factores asociados con el sujeto concreto que se esté tratando, incluida la edad, el peso y la dieta del paciente, la concentración de la preparación, el avance de la enfermedad y el modo y la hora de administración) y el uso de un compuesto concreto de Fórmula (I) o Fórmula (II) o una composición farmacéutica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los expertos en la técnica determinarán con facilidad las dosis óptimas a administrar y tendrán como resultado la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico o profiláctico adecuado. Se puede emplear el uso de la administración diaria o la dosificación posperiódica.

Preferentemente, un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) o una composición farmacéutica del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para prevenir, tratar o mejorar trastornos relacionados con sustancias, tales como dependencia de sustancias, abuso de sustancias, o trastornos inducidos por sustancias en un sujeto que lo necesite se administra por vía oral o parenteral.

15 De acuerdo con los procedimientos de la presente invención, un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) o una composición farmacéutica del mismo descrita en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar por separado, a tiempos diferentes durante el curso de la terapia o de forma concurrente en formas de combinación dividida o combinación única. De forma ventajosa, un compuesto seleccionado de Fórmula (I) o Fórmula (II) o composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden administrar a una única dosis diaria o la dosificación diaria total se puede administrar mediante liberación continua o en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Por tanto, se entiende que la presente invención abarca todos estos procedimientos y regímenes de tratamiento continuo, simultáneo o alterno y el término "administrar" se ha de interpretar de acuerdo con ello.

20 Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (II) como ingrediente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se mezclan exhaustivamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas farmacéuticas convencionales de formación de compuestos, en el que el vehículo puede tomar una amplia variedad de formas según la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo oral o parenteral).

25 Vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Se pueden encontrar descripciones de varios vehículos farmacéuticamente aceptables en el The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society of Great Britain.

30 En numerosas publicaciones se han descrito procedimientos de formular composiciones farmacéuticas, tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volúmenes 1-3, editado por Lieberman y col.; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volúmenes 1-2, editado por Avis y col.; and Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volúmenes 1-2, editado por Lieberman y col; publicado por Marcel Dekker, Inc.

35 Preferentemente, una composición farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, gragea, cápsula de gel, pastilla, gránulo, polvo, solución o suspensión parenteral estéril, nebulizadores medidos líquidos o en aerosol, gotas, ampollas, dispositivos de autoinyección o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual, intraocular, transdérmica, parenteral, rectal, vaginal, inhalación o insuflación. Como alternativa, la composición se puede presentar en una forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes; se puede adaptar para proporcionar una preparación para inyección intramuscular.

40 En la preparación de una composición farmacéutica que tenga una forma de dosificación sólida para administración oral, tal como un comprimido, píldora, cápsula, gragea, cápsula de gel, pastilla, gránulo o polvo (cada uno incluyendo formulaciones de liberación inmediata, liberación cronometrada y liberación sostenida), vehículos y aditivos adecuados incluyen, entre otros, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, deslizantes, disgregantes y similares. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar recubiertos con gelatina, recubiertos con película o con recubrimiento entérico mediante técnicas estándar.

45 Para preparar una forma de dosificación sólida, el principal ingrediente activo se mezcla con un vehículo farmacéutico (p. ej., ingredientes convencionales para formación de comprimidos, tales como diluyentes, aglutinantes, adhesivos, disgregantes, lubricantes, antiadherentes y deslizantes). Se pueden añadir edulcorantes y aromatizantes a las formas de dosificación sólidas masticables para mejorar la palatabilidad de la forma de dosificación oral. Adicionalmente, se pueden añadir o aplicar a la forma de dosificación sólida colorantes y recubrimientos, para facilitar la identificación del fármaco o con fines estéticos. Estos vehículos están formulados con el ingrediente activo para proporcionar una dosis precisa y adecuado del ingrediente activo farmacéutico con un perfil de liberación terapéutica.

En la preparación de una composición farmacéutica que tiene una forma de dosificación líquida para administración oral, tópica y parenteral, se puede usar cualquiera de los medios o excipientes farmacéuticos habituales. Por tanto, para las formas de dosificación unitaria líquidas, tales como suspensiones (es decir, coloides, emulsiones y dispersiones) y soluciones, vehículos adecuados y aditivos incluyen, entre otros, agentes humectantes, dispersantes, agentes de floculación, espesantes, agentes de control del pH (es decir, tampones), agentes osmóticos, agentes colorantes, aromas, fragancias, conservantes (es decir, para controlar el crecimiento microbiano etc.) y un vehículo líquido. No todos los componentes indicados anteriormente serán necesarios para cada forma de dosificación líquida. Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de la presente invención se pueden incorporar para administración por vía oral o mediante inyección incluyen, entre otros, soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Ejemplo biológico experimental

Las actividades de un compuesto de la presente invención para uso en la prevención, el tratamiento o la mejora de trastornos relacionados con sustancias, incluidas enfermedades o trastornos resultantes del uso de fármacos adictivos o para modular el efecto de las enfermedades y trastornos asociados con la adicción y los síntomas de los mismos o el efecto de los acontecimientos fisiológicos asociados con dichas enfermedades y trastornos se evaluaron en el siguiente ejemplo experimental que está destinado a uso ilustrativo, pero no limita la invención.

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

Materiales y procedimientos

Un enantiómero de Fórmula (Ib) se administró por vía oral en un intervalo de dosis de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 mg/kg en los grupos de ensayo y de tratamiento control de 10 ratas por grupo en un periodo de 14 días. Las condiciones de ensayo reflejaron estrategias para evaluar patrones de bebida (p. ej., uno o múltiples acontecimientos).

Animales:

Se usaron ratas macho adultas que prefieren (P) alcohol criadas de manera selectiva. Las ratas que prefieren (P) alcohol criadas de manera selectiva se han caracterizado y usado ampliamente para estudiar los efectos de diferentes compuestos sobre la ingesta voluntaria de alcohol (Rezvani y col., 1990, 1991, 1992a, 1992b, 1999, 2000, 2002; 2003; Murphy y col., 1988; Overstreet y col., 1992, 1999; Li and McBride, 1995).

Las ratas se introdujeron individualmente en jaulas de malla de alambre a una temperatura ambiente constante de 22 ±1 °C y en un ciclo de 12:12 de luz-oscuridad (8:00-20:00, oscuridad). Se alimentó a los animales con fórmula Agway Prolab Rat/Mouse/ Hamster 3000 y agua a demanda.

Protocolo:

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

Se administró acceso libre a agua a los animales por primera vez en un tubo Richter graduado durante 1 día. Después del primer día, se proporcionó acceso a los animales a una solución de etanol al 10 % (v/v) durante 3 días consecutivos. Durante este periodo, los animales se acostumbraron a beber de los tubos Richter y al gusto y los efectos farmacológicos del alcohol. Después, se les proporcionó acceso libre a agua y a una solución de alcohol al 10 % durante al menos 3 semanas consecutivas y durante todo el periodo de estudio. Las ratas tenían acceso libre a alimentos. La ingesta de agua y alcohol se registró a las 6 y 24 horas del tratamiento, la ingesta de alimentos se midió a las 24 horas. El peso de los animales se midió todos los días.

Fase I. Administración aguda:

Después del establecimiento de un nivel basal estable para ingesta de alcohol, alimentos y agua, se administró (mediante sonda) a las ratas todos los días al mismo tiempo vehículo o una de las tres dosis (10, 30 y 90 mg/kg) del compuesto usando un orden de tratamiento aleatorio. El intervalo entre administración de tratamiento fue de al menos 3 días. La ingesta de agua y alcohol se registró a las 6 y 24 horas de la administración del tratamiento, la ingesta de alimentos se registró a las 24 horas. Se usó un total de 8-10 animales por grupo. Todos los animales completaron la fase del estudio de administración aguda.

Fase II. Administración crónica:

El efecto de la administración crónica de al menos un compuesto de ensayo y la ingesta de alcohol y la tolerancia a los efectos anti-ansia del compuesto de ensayo se analizaron en ratas sin tratamiento previo tratadas (mediante sonda) una vez al día con vehículo o compuesto de ensayo. Una dosis del compuesto de ensayo de 45 mg/kg se seleccionó como una dosis eficaz para administración crónica en base a los resultados de la fase del estudio de administración aguda. La dosis más eficaz se usó después para la fase de administración crónica y se administró durante 14 días consecutivos. La ingesta de agua y alcohol se registró a las 6 y 24 horas de cada administración del tratamiento y la ingesta de alimentos se registró a las 24 horas.

Análisis estadístico de los datos:

Los resultados se presentaron como la media ± SEM (error estándar de la media). La ingesta de alcohol (g/kg) se calculó multiplicando el volumen de alcohol consumido en ml por 10 % y 0,7893 (un factor que representa la densidad de etanol)/peso corporal en kg. La preferencia por el alcohol, expresada en porcentaje, se calculó del siguiente modo (volumen de alcohol consumido (ml)/ingesta de fluido total (ml)) x 100 (como se describe en Rezvani y Grady. 1994; Rezvani y col., 1997). Las diferencias estadísticas entre los grupos de tratamiento y control se determinaron usando las pruebas ANOVA y Turkey Student para comparaciones múltiples.

Resultados

La Tabla 1 proporciona datos de los grupos de tratamiento que demuestran el efecto del compuesto de ensayo sobre la ingesta aguda de etanol y agua. A una dosis de aproximadamente 45 mg/kg y superior, el compuesto de ensayo tenía un efecto significativo sobre la ingesta de alcohol sin desarrollar una tolerancia para el efecto del compuesto de ensayo sobre la ingesta de etanol.

Tabla 1

Día	Ingesta de alcohol (g/kg)		Ingesta de agua (g/kg)		Pref. alcohol (%)		Ingesta de fluidos totales (ml/kg)		Peso corporal (g)	
	Veh	Fármaco	Veh	Fármaco	Veh	Fármaco	Veh	Fármaco	Veh	Fármaco
BL	5,30	5,30	30	30	71	71	97	97	384	384
1	3,70	1,61	36	62	58	28	82	82	412	418
2	4,00	1,31	31	60	64	24	82	76	414	415
3	4,70	1,37	19	60	76	24	78	77	417	413
4	4,80	1,03	27	68	71	16	88	81	418	415
5	5,20	1,24	27	68	72	21	94	83	421	419
6	5,30	1,10	20	31	78	21	87	75	425	421
7	5,30	1,85	21	48	77	34	89	71	428	424
8	5,60	2,21	20	52	79	35	91	80	432	426
9	5,40	2,19	18	40	81	45	86	67	436	429
10	6,00	3,06	17	44	83	52	93	83	437	431
11	5,40	2,93	16	30	82	57	86	67	440	435
12	4,20	2,67	20	27	73	58	73	60	442	436
13	4,40	2,37	31	48	65	42	87	78	439	431
14	4,40	2,32	46	54	59	40	102	83	448	437

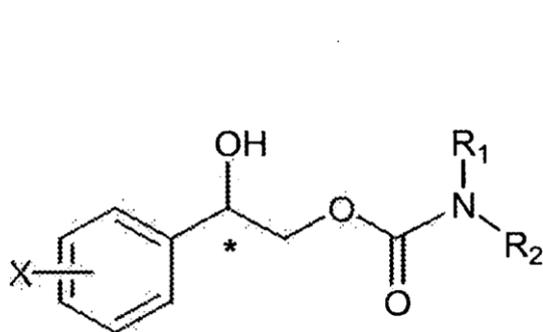
Referencias para el ejemplo anterior

1. Cowen M.S., Rezvani A.H., Jarrett B., y Lawrence A.J. Ethanol consumption by Fawn-Hooded rats following abstinence: Effects of naltrexone and changes in u-upload receptors density. Alcohol: Clint. Exp. Res. 23:1008-1014, 1999.

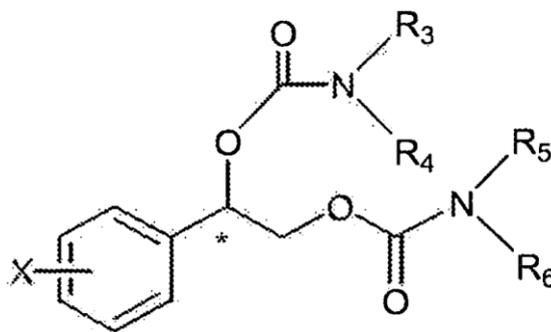
2. Fare C.K., Rezvani A.H., Overstreet D.H., y O'Malley S. Combination pharmacotherapy in alcoholism: A novel treatment approach. *CNS Spectrums* 5:70-76, 2000.
3. Johnson B.A., Ait-daoud N., Bowden C.L., DiClemente, Roche J.D., Lawson K. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomized controlled trial. *The Lancet* 361:1677-1685, 2003.
- 5 4. Li T.K., McBride W.J. Pharmacogenetic models of alcoholism. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 3: 182-185, 1995.
5. McBride W.J., Murphy J.M., Lumeng L. y Li T.K. Serotonin, dopamine and GABA involvement in alcohol drinking of selectively bred rats. *Alcohol* 7: 199-205, 1990.
6. Murphy J.M., McBride W.J. Lumeng L. y Li T.K. Effects of serotonin and dopamine agents on ethanol intake of alcohol-preferring P rats. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 12: 306, 1988.
- 10 7. Overstreet D.H. Kampov-Polevoy A.B. Rezvani A.H. Braun C. Bartus R.T. y Crews FT. Suppression of alcohol intake by chronic naloxone treatment in P rats: tolerance development and elevation of opiate receptor binding. *Alcohol: Clin. Exp. Res.* 23: 1761-1771, 1999.
8. Overstreet, D.H., Rezvani, A.H., Janowsky, D.S. Genetic animal models of depression and ethanol preference provide support for cholinergic and serotonergic involvement in depression and alcoholism. *Biol. Psychiat* 31: 919-936, 1992.
- 15 9. Overstreet D.H., Keung W.M., Rezvani A.H., Massi M., Lee D.Y. Herbal remedies for alcoholism: Promises and possible pitfalls. *Alcol. Clin. Exp. Res.* 27:177-185, 2003.
10. Rezvani, A.H., D.H. Overstreet and D.S. Janowsky. Genetic serotonin deficiency and alcohol preference in the fawn hooded rats. *Alcohol and Alcoholism*, 25:573-575, 1990.
- 20 11. Rezvani, A.H., D.H. Overstreet y D.S. Janowsky. Drug-induced reductions in ethanol intake in alcohol preferring and Fawn-Hooded rats. *Alcohol and Alcoholism, Suppl.* 1:433-437, 1991.
12. Rezvani, A.H., Garbutt, J.C., Shimoda, K., Garges, P.L., Janowsky, D.S., Mason, G.A. Attenuation of alcohol preference in alcohol preferring rats by a novel TRH analogue TA-0910. *Alcoholism Clin Exp Res* 16:326-330, 1992a.
- 25 13. Rezvani, A.H., Garges, P.L., Miller, D. and Christopher J. Gordon. Attenuation of alcohol consumption by MDMA in two strains of alcohol drinking rats. *Pharmacol Biochem Behav* 43:103-107, 1992b.
14. Rezvani, A.H., Grady, D.R. y Olgierd Pucilowski. Nimodipine, a Ca²⁺ channel antagonist, attenuates alcohol preference in alcohol preferring rats. *Drugs in Development* 2:143-151, 1993.
- 30 15. Rezvani, A.H. and Grady, D.R. Suppression of alcohol consumption by fenfluramine in Fawn-Hooded rats with serotonin dysfunction. *Pharmacol Biochem Behav* 48:105-110, 1994.
16. Rezvani, A.H., Peek, A.E., Grady, D.R. y O. Pucilowski. Inhibition of nitric oxide (NO) synthesis attenuated alcohol consumption in two strains of alcohol preferring rats. *Pharmacol Biochem Behav* 50:265-270, 1995.
- 35 17. Rezvani A.H., Overstreet D.H., Ying Y. y Clark Jr. E. Attenuation of alcohol intake by the extract of hypericum perforatum (St. John's Wort) in two strains of alcohol preferring rats. *Alcohol & . Alcoholism* 34:699-705, 1999.
18. Rezvani A.H. Overstreet D.H., Mason G.A., Janowsky D.S., Hamedi M., Clark Jr. and Ying Y. Combination pharmacotherapy: A mixture of small doses of naltrexone, fluoxetine, and a TRH analog reduces alcohol intake in three strains of alcohol preferring rats. *Alcohol & Alcoholism*: 35:76-83, 2000.
- 40 19. Rezvani A.H., Overstreet D.H., Perfumi M, Massi M. Plant derivatives in the treatment of alcohol dependency. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 75:593-606, 2003.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto carbamato o enantiómero seleccionado de:



Fórmula (I), o



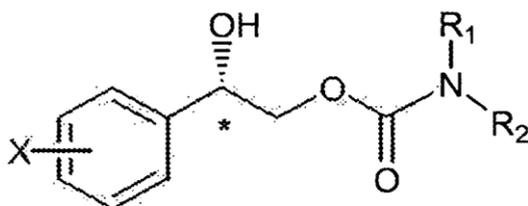
Fórmula (II);

5 o un enantiómero seleccionado de entre fórmula (I) o Fórmula (II) en una mezcla enantiomérica en la que predomina un enantiómero, o formas cristalinas o polimórficas farmacéuticamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en la prevención, el tratamiento o la mejora de trastornos relacionados con sustancias seleccionados de los trastornos de retirada de fármacos, tales como retirada de alcohol con o sin alteraciones de la percepción y/o delirio, retirada de anfetaminas, retirada de cocaína, retirada de nicotina, retirada de opioides, retirada de sedantes, retirada de hipnóticos, retirada de ansiolíticos con o sin alteraciones de la percepción y/o delirio, retirada de nicotina con o sin alteraciones asociadas con el cese del tabaquismo y síntomas de abstinencia debidos a otras sustancias, trastorno de ansiedad inducida por sustancias con inicio durante la retirada, vulnerabilidad al ansia inducida por desencadenante ambiental; trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias con inicio durante la retirada y trastorno del sueño inducido por sustancias con inicio durante la retirada, en el que

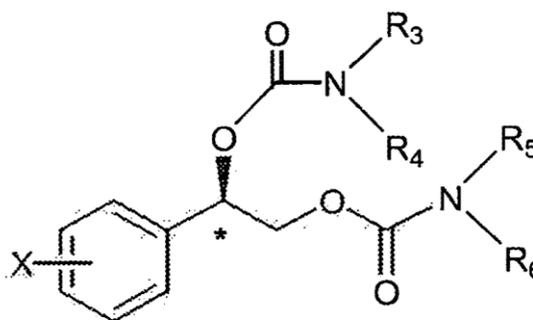
15 fenilo está sustituido en X con de uno a cinco átomos de halógeno seleccionados del grupo constituido por flúor, cloro, bromo y yodo, y

20 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan de forma independiente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₄; en el que alquilo C₁-C₄ está sustituido opcionalmente con fenilo y, en el que fenilo está sustituido opcionalmente con sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, amino, nitro y ciano.

2. El enantiómero de la reivindicación 1, en el que el enantiómero seleccionado de entre Fórmula (I) o Fórmula (II) es un enantiómero seleccionado de entre Fórmula (Ia) o Fórmula (IIa) o un enantiómero seleccionado de entre Fórmula (Ia) o Fórmula (IIa) en una mezcla enantiomérica en la que predomina un enantiómero.



Fórmula (Ia),



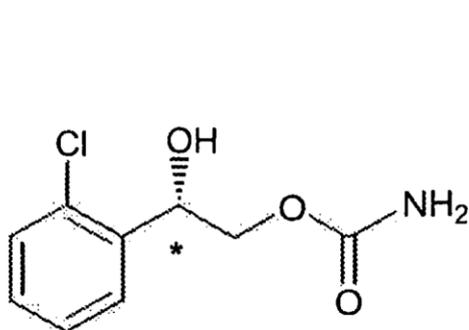
Fórmula (IIa)

25 o formas cristalinas o polimórficas del mismo farmacéuticamente aceptables o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

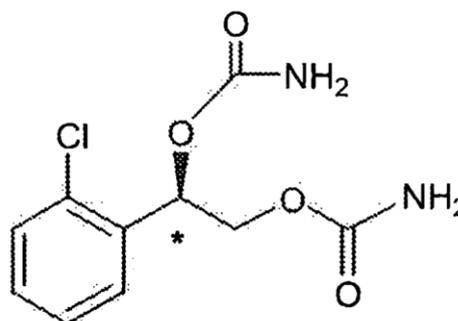
fenilo está sustituido en X con de uno a cinco átomos de halógeno seleccionados del grupo constituido por flúor, cloro, bromo y yodo, y

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan de forma independiente del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₄; en el que alquilo C₁-C₄ está sustituido opcionalmente con fenilo (y, en la que fenilo está sustituido opcionalmente con sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo constituido por halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, amino, nitro y ciano).

- 5 3. El compuesto carbamato de la reivindicación 1 o el enantiómero de la reivindicación 1 o 2, en el que X es cloro.
4. El compuesto carbamato de la reivindicación 1 o el enantiómero de la reivindicación 1 o 2, en el que X está sustituido en la posición orto del anillo fenilo.
5. El compuesto carbamato de la reivindicación 1 o el enantiómero de la reivindicación 1 o 2, en el que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son hidrógeno.
- 10 6. El compuesto carbamato de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula (I) se selecciona de un enantiómero de Fórmula (I) o un enantiómero de Fórmula (I) en una mezcla enantiomérica en la que predomina un enantiómero.
7. El compuesto carbamato de la reivindicación 6, o el enantiómero de la reivindicación 1, en el que el enantiómero de Fórmula (I) en una mezcla enantiomérica predomina en la medida de aproximadamente el 90 % o superior.
- 15 8. El compuesto carbamato o enantiómero de la reivindicación 7, en el que el enantiómero de Fórmula (I) en una mezcla enantiomérica predomina en la medida de aproximadamente el 98% o superior.
9. El compuesto carbamato de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula (II) se selecciona de un enantiómero de Fórmula (II) o un enantiómero de Fórmula (II) en una mezcla enantiomérica en la que predomina un enantiómero.
- 20 10. El compuesto carbamato de la reivindicación 9, o el enantiómero de la reivindicación 1, en el que el enantiómero de Fórmula (II) en una mezcla enantiomérica predomina en la medida de aproximadamente el 90 % o superior.
11. El compuesto carbamato o enantiómero de la reivindicación 10, en el que el enantiómero de Fórmula (II) en una mezcla enantiomérica predomina en la medida de aproximadamente el 98% o superior.
- 25 12. El enantiómero de la reivindicación 1, en el que el enantiómero seleccionado de entre Fórmula (I) o Fórmula (II) es un enantiómero seleccionado de entre Fórmula (Ib) o Fórmula (IIb) o un enantiómero seleccionado de entre Fórmula (Ib) o Fórmula (IIb) en una mezcla enantiomérica en la que predomina un enantiómero:



Fórmula (Ib)



Fórmula (IIb)

o formas cristalinas o polimórficas del mismo farmacéuticamente aceptables o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 13. El compuesto carbamato de la reivindicación 1 o el enantiómero de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 12, en el que el compuesto carbamato o enantiómero comprende además co-administrar un producto de combinación, en el que el producto de combinación se selecciona de un compuesto de la reivindicación 1 o un enantiómero de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 12, o una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 1 o un enantiómero de cualquiera de las
- 35 14. El compuesto carbamato o el enantiómero de la reivindicación 13, en el que el compuesto conocido para tratar los trastornos inducidos por sustancias es uno o más compuestos seleccionados del grupo constituido por naltrexona, naloxona u otro antagonistas del receptor de opioides, fluoxetina u otros antidepresivos ISRS, análogos de la hormona liberadora de tiotropina, venlafaxina u otros antidepresivos INSRS, antidepresivos inhibidores de la
- 40 MAO, antidepresivos tricíclicos, bupropion, carbonato de litio, anticonvulsivos, acamprosato, disulfiram (antabuse),

bloqueantes de los canales de calcio, antagonistas de la serotonina, fármacos que alteran el GABA, fármacos dopaminérgicos y moduladores del receptor del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) glutamato.

- 5 15. El compuesto carbamato o el enantiómero de la reivindicación 13, en el que el compuesto conocido para tratar trastornos relacionados con sustancias es uno o más compuestos seleccionados del grupo compuesto por acamprosato, naltrexona, naloxona y disulfiram.
16. El compuesto carbamato de la reivindicación 1 o el enantiómero de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 12, en el que dicho compuesto carbamato o enantiómero se administran en una cantidad de 0.01 $\mu\text{g/Kg/dosis}$ a 300 mg/Kg/dosis.
- 10 17. El enantiómero de la reivindicación 2, en el que el enantiómero de Fórmula (Ia) en una mezcla enantiomérica predomina en la medida de aproximadamente el 90% o superior.
18. El enantiómero de la reivindicación 17, en el que el enantiómero de Fórmula (Ia) en una mezcla enantiomérica predomina en la medida de aproximadamente el 98% o superior.
19. El enantiómero de la reivindicación 2, en el que el enantiómero de Fórmula (IIa) en una mezcla enantiomérica predomina en la medida de aproximadamente el 90% o superior.
- 15 20. El enantiómero de la reivindicación 19, en el que el enantiómero de Fórmula (IIa) en una mezcla enantiomérica predomina en la medida de aproximadamente el 98% o superior.
21. El enantiómero de la reivindicación 12, en el que el enantiómero de Fórmula (Ib) en una mezcla enantiomérica predomina en la medida de aproximadamente el 90% o superior.
- 20 22. El enantiómero de la reivindicación 21, en el que el enantiómero de Fórmula (Ib) en una mezcla enantiomérica predomina en la medida de aproximadamente el 98% o superior.
23. El enantiómero de la reivindicación 12, en el que el enantiómero de Fórmula (IIb) en una mezcla enantiomérica predomina en la medida de aproximadamente el 90% o superior.
24. El enantiómero de la reivindicación 23, en el que el enantiómero de Fórmula (IIb) en una mezcla enantiomérica predomina en la medida de aproximadamente el 98% o superior.