

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 911**

51 Int. Cl.:

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.11.2012** **PCT/US2012/066918**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013** **WO13085781**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2012** **E 12795315 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016** **EP 2787995**

54 Título: **Derivados de espirotienopiran-piperidina como antagonistas del receptor ORL-1 para su uso en el tratamiento de la dependencia y el abuso de alcohol**

30 Prioridad:

06.12.2011 US 201161567242 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.02.2017

73 Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US

72 Inventor/es:

KEHN, LINDA RORICK

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 600 911 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

Derivados de espirotienopiran-piperidina como antagonistas del receptor ORL-1 para su uso en el tratamiento de la dependencia y el abuso de alcohol

5 La presente invención se refiere al uso de antagonistas del receptor de nociceptina/orfanina FQ (NOC/OFQ), específicamente antagonistas del receptor ORL-1, para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con el consumo de alcohol.

10 Los trastornos relacionados con el consumo de alcohol, tales como la dependencia del alcohol y el abuso de alcohol, presentan un problema de salud y social significativo. La Organización Mundial del Comercio (OMC) ha identificado los trastornos relacionados con el consumo de alcohol como el "tercer factor de riesgo de muertes prematuras y discapacidades en el mundo". Aproximadamente, en todo el mundo 2,5 millones de personas fallecen anualmente por causas relacionadas con el alcohol, produciéndose de manera aproximada el 10 % de las muertes en individuos menores de 30 años. El consumo nocivo de alcohol representa aproximadamente el 4,5 % de la carga de enfermedad global, medida en años de vida perdidos ajustados por discapacidad, y es un importante factor de riesgo para enfermedades neuropsiquiátricas y otros problemas de salud, tales como enfermedad cardiovascular, cirrosis hepática, y cánceres de boca, laringe, faringe, esófago, mama y colon. Las normas actuales de cuidado son naltrexona y acamprosato, que ayudan a los pacientes a mantener la abstinencia al reducir las ansias de beber alcohol y al bloquear los aspectos gratificantes del alcohol cuando se consume. No obstante, los tratamientos disponibles actualmente hacen poco por tratar los trastornos del estado de ánimo comórbido. De hecho, naltrexona puede producir anhedonia en algunos individuos. Como tal, existe una necesidad de productos terapéuticos mejorados para tratar los trastornos relacionados con el consumo de alcohol.

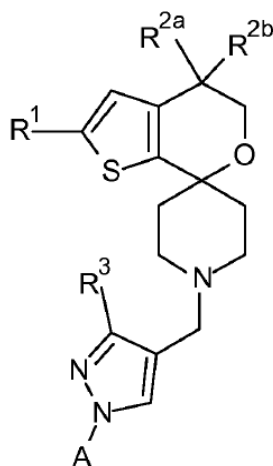
25 El receptor de nociceptina/orfanina FQ (NOC/OFQ), específicamente el receptor ORL-1, es un receptor acoplado a la proteína G clase A (RAPG) expresado principalmente en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico, así como en el aparato digestivo, músculo liso, y sistema inmunitario. Aunque se relaciona estructuralmente con los receptores opioides, el sistema OFQ/nociceptina no exhibe reactividad cruzada significativa con respecto a los receptores opioides clásicos, mu, delta y kappa. Es más, la nociceptina exhibe una actividad anti-opioide *in vivo* (por ejemplo, se ha descrito que la ORQ/nociceptina, el ligando natural del receptor ORL-1, exhibe propiedades anti-nociceptivas).

30 Los antagonistas del receptor de nociceptina/orfanina FQ (NOC/OFQ), específicamente los antagonistas del receptor ORL-1, han demostrado actividad similar a los antidepresivos y actividad anorexigénica en varios modelos animales de depresión y comportamiento alimentario. Como tal, se considera que los antagonistas de ORL-1 resultan útiles en el tratamiento de la depresión y/o el tratamiento del sobrepeso, obesidad y/o mantenimiento del peso post-tratamiento para el sobrepeso u obesidad. Otros estudios sugieren un posible uso de los antagonistas en el tratamiento del dolor, demencia y parkinsonismo. Por otra parte, se han implicado agonistas del receptor de nociceptina/orfanina FQ (NOC/OFQ) en el tratamiento de los trastornos relacionados con el consumo de alcohol, ansiedad, dolor, anorexia inducida por estrés, tos, vejiga neurogénica, edema, y drogodependencia, (véanse, por ejemplo, Murphy, Niall P. (2010), *The Nociceptin/Orphanin FQ System as a Target for Treating Alcoholism. CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. 9:87-93.; y Chiou, L. C., Liao, Y. Y., Fan, P. C., Kuo, P. H., Wang, C. H., Riemer, C. y Prinssen, E. P. (2007), *Nociceptin/Orphanin FQ Peptide Receptors: Pharmacology and Clinical Implications. Current Drug Targets* 8:117-135).

40 Los documentos WO 2011/060035 y WO 2011/060217 describen algunos compuestos de espiropiperidina como antagonistas de ORL-1 para su uso en el tratamiento de la depresión, sobrepeso, obesidad, mantenimiento del peso y migrañas.

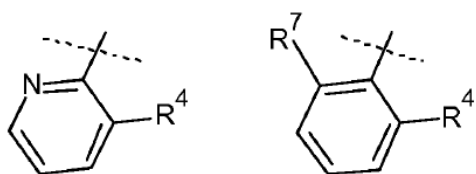
45 Inesperadamente, se ha descubierto ahora que los compuestos del antagonista de ORL-1 pueden resultar útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con el consumo de alcohol, como por ejemplo en el tratamiento del abuso del alcohol o en el tratamiento de la dependencia del alcohol. Como tal, la presente invención proporciona una familia de compuestos de 4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]pirano] con elevada potencia antagonista para el receptor ORL-1, para su uso en el tratamiento de los trastornos relacionados con el consumo de alcohol.

Un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula



I: ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el consumo de alcohol, en la que



5

A es o

R^1 es flúor o cloro;

R^{2a} y R^{2b} son, cada uno, hidrógeno, o son, cada uno, flúor;

R^3 es hidrógeno, metilo, hidroximetilo, o alcoximetilo (C_1-C_3);

10 R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, cianometilo, alquilo (C_1-C_3), ciclopropilo, hidroximetilo, metoxi, ciclopropilmetoxi, aminocarbonilmetoxi, alcoximetilo (C_1-C_3), ciclopropiloximetilo, ciclopropilmetoximetilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, aminocarboniloximetilo, metilaminocarboniloximetilo, dimetilaminocarboniloximetilo, aminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, $-CH_2-NR^5R^6$, hidroximina, metoximina, morfolin-4-ilo, morfolin-4-ilmetilo, Ar^1 , $-CH_2Ar^1$, tetrahydrofuran-2-ilo, 3-oxomorfolin-4-ilmetilo, 2-oxopirrolidin-1-ilmetilo, y 2-oxopiperidin-1-ilmetilo;

15 $R^{4'}$ se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, cianometilo, alquilo (C_1-C_3), ciclopropilo, hidroximetilo, metoxi, metoximetilo, aminocarboniloximetilo, metilaminocarboniloximetilo, dimetilaminocarboniloximetilo, metilcarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, $-NR^5R^6$, $-CH_2-NR^5R^6$, morfolin-4-ilo, morfolin-4-ilmetilo, Ar^2 , $-CH_2Ar^2$, 3,3-difluoroacetidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 1-aminociclopropilo, 1-metilaminociclopropilo, y 1-dimetilaminociclopropilo;

20 R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , cianometilo, $-C(O)CH_3$, o aminocarbonilmetilo;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , ciclopropilo, hidroxietilo, metoxietilo, $-C(O)CH_3$, o $-C(O)O(C_1-C_3)$ alquilo;

R^6 es hidrógeno o metilo;

R^7 es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, hidroximetilo, o metoxi;

25 Ar^1 es un resto seleccionado entre el grupo que consiste en imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, 2-metilimidazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo; 1,2,3-triazol-2-ilo; 1,2,4-triazol-1-ilo, isoxazol-3-ilo, oxazol-5-ilo y 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo; y

Ar^2 es un resto seleccionado entre el grupo que consiste en imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, 2-metilimidazol-1-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo y 1,2,4-triazol-3-ilo.

30 En realizaciones adicionales del presente aspecto de la invención, el trastorno relacionado con el consumo de alcohol es la dependencia del alcohol o abuso del alcohol o ambos. En una realización adicional, el consumo es una combinación simultánea, separada o secuencial con otro ingrediente terapéutico.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno relacionado con el consumo de alcohol que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes, transportadores, o diluyentes farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización del presente aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para

35

el tratamiento de la dependencia del alcohol o abuso del alcohol o ambos, que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes, transportadores, o diluyentes farmacéuticamente aceptables del mismo. Una realización adicional del presente aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un transportador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el consumo de alcohol en un ser humano que comprende administrar a un humano en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otras realizaciones del presente aspecto de la invención proporcionan un medicamento para su uso en el tratamiento de la dependencia del alcohol o abuso del alcohol o ambos, que comprende administrar a un ser humano en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

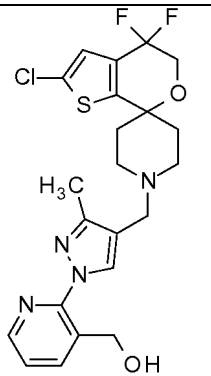
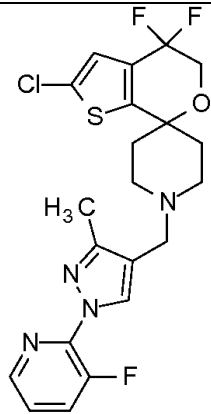
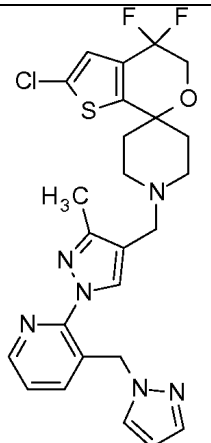
Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con el consumo de alcohol. En otras realizaciones del presente aspecto de la invención, el trastorno relacionado con el consumo de alcohol es la dependencia de alcohol o abuso del alcohol o ambos.

Los compuestos para su uso en la presente invención son bases, y por consiguiente, reaccionan con un número de ácidos orgánicos e inorgánicos para formar sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los compuestos de la presente invención se contemplan en el alcance de la presente solicitud. El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier sal de un compuesto de Fórmula I que es sustancialmente no tóxica para organismos vivos. Dichas sales farmacéuticamente aceptables y la metodología común para su preparación se conocen adecuadamente en la materia. Véase, por ejemplo, P. Stahl, y col, *HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE*, (VCH/Wiley-VCH, 2008). En una realización, la sal es una sal de tartrato. En otra realización, la sal es una sal de HCl.

Los compuestos preferentes para su uso en la presente invención son compuestos en los que:

- 1) R^1 es cloro;
- 2) R^{2a} y R^{2b} son, cada uno, flúor;
- 3) R^1 es cloro y R^{2a} y R^{2b} son, cada uno, flúor;
- 4) R^1 es flúor y R^{2a} y R^{2b} son, cada uno, hidrógeno;
- 5) R^3 es hidrógeno, metilo, hidroximetilo, o metoximetilo;
- 6) R^3 es metilo;
- 7) R^3 es hidroximetilo;
- 8) R^1 es cloro, R^{2a} y R^{2b} son, cada uno, flúor, y R^3 es metilo;
- 9) R^1 es cloro, R^{2a} y R^{2b} son, cada uno, flúor, y R^3 es hidroximetilo;
- 10) R^4 es flúor, hidroximetilo, metoximetilo, o pirazol-1-ilmetilo;
- 11) R^4 es flúor;
- 12) R^4 es hidroximetilo;
- 13) R^4 es metoximetilo;
- 14) R^4 es pirazol-1-ilmetilo;
- 15) una cualquiera de las realizaciones preferentes 1) a 9), en la que R^4 es flúor;
- 16) una cualquiera de las realizaciones preferentes 1) a 9), en la que R^4 es hidroximetilo;
- 17) una cualquiera de las realizaciones preferentes 1) a 9), en la que R^4 es metoximetilo;
- 18) una cualquiera de las realizaciones preferentes 1) a 9), en la que R^4 es pirazol-1-ilmetilo;
- 19) R^7 es hidrógeno, flúor, o cloro;
- 20) R^7 es flúor;
- 21) R^1 es cloro, R^{2a} y R^{2b} son, cada uno, flúor, y R^7 es flúor;
- 22) R^1 es cloro, R^{2a} y R^{2b} son, cada uno, flúor, R^3 es metilo, y R^7 es flúor;
- 23) R^1 es cloro, R^{2a} y R^{2b} son, cada uno, flúor, R^3 es hidroximetilo, y R^7 es flúor;
- 24) R^4 es flúor, hidroximetilo, metoximetilo, metilcarbonilo o 2-metilimidazol-1-ilo;
- 25) R^4 es flúor;
- 26) $R^{4'}$ es hidroximetilo;
- 27) $R^{4'}$ es metoximetilo;
- 28) $R^{4'}$ es metilcarbonilo;
- 29) $R^{4'}$ es 2-metilimidazol-1-ilo;
- 30) una cualquiera de las realizaciones preferentes 1) a 9) o 19) a 23), en la que $R^{4'}$ es flúor;
- 31) una cualquiera de las realizaciones preferentes 1) a 9) o 19) a 23), en la que $R^{4'}$ es hidroximetilo;
- 32) una cualquiera de las realizaciones preferentes 1) a 9) o 19) a 23), en la que $R^{4'}$ es metoximetilo;
- 33) una cualquiera de las realizaciones preferentes 1) a 9) o 19) a 23), en la que $R^{4'}$ es metilcarbonilo;
- 34) una cualquiera de las realizaciones preferentes 1) a 9) o 19) a 23), en la que $R^{4'}$ es 2-metilimidazol-1-ilo.

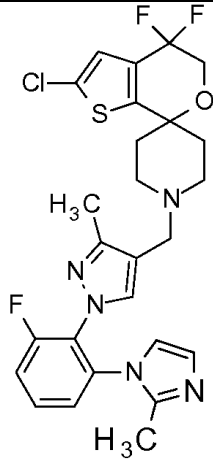
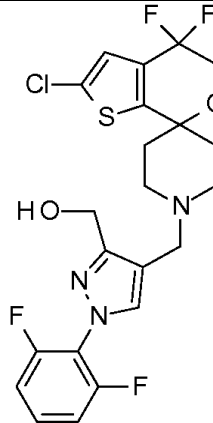
Ciertos compuestos preferentes para su uso en las utilidades de la presente invención son los de la siguiente tabla y sus sales farmacéuticamente aceptables:

Compuesto	Nombre	Estructura
1	[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil] metanol	
2	2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(3-fluoro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]	
3	2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[3-metil-1-[3-(pirazol-1-ilmetil)-2-piridil]pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]	

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura
4	[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-3-il]metanol	
5	2-cloro-1'-[[1-(2,6-difluorofenil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]	
6	1-(2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil)etanona	

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura
7	2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-[2-fluoro-6-(2-metilimidazol-1-il)fenil]-3-metilpirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]	
8	4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-1-(2,6-difluorofenil)pirazol-3-il]metanol	

Resultan preferentes compuestos en los que cada uno de R^{2a} y R^{2b} son flúor ya que los compuestos poseen un perfil farmacocinético más favorable, son más estables con respecto al metabolismo oxidativo. Esto tiene el efecto general de mejora de la biodisponibilidad oral de los compuestos.

En la materia se conocen compuestos para su uso en la presente invención y procedimientos para su fabricación y se caracterizan como antagonistas del receptor ORL-1 potente y selectivo. Pueden prepararse de acuerdo con esquemas sintéticos conocidos por medio de procedimientos bien conocidos y apreciados en la materia. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 2011/060035 y WO 2011/060217.

Los datos generados en estudios en animales no clínicos confirman el papel de los antagonistas del receptor de ORL-1 en el tratamiento de los trastornos relacionados con el consumo de alcohol, tales como abuso de alcohol y dependencia del alcohol. En concreto, se ha descubierto que determinados antagonistas del receptor de ORL-1 son eficaces en modelos roedores de trastornos relacionados con el consumo de alcohol. Para demostrar estas características de los presentes compuestos, los compuestos representativos pueden ensayarse en los siguientes ensayos *in vivo*:

Autoadministración de etanol en ratas con preferencia hacia el alcohol

Se han creado varias líneas de ratas con preferencia hacia el alcohol a través de técnicas de cría selectiva que cumplen los criterios para un modelo animal validado de alcoholismo. En concreto, estas consumen de forma voluntaria niveles farmacológicamente relevantes de etanol en ausencia de alimento o privación de agua, beben niveles excesivos de etanol por sus efectos embriagadores, más que por el sabor, olor, o valor calórico, mantienen la embriaguez durante periodos prolongados, trabajan para poder acceder al etanol, y con un acceso prolongado, desarrollan tolerancia y dependencia. (Véase, por ejemplo, Lester D y Freed EX (1973) *Criteria for an animal model of alcoholism. Pharmacology Biochemistry & Behavior*. 1:103-107). Estas líneas, incluyen las ratas con preferencia hacia el alcohol (P) y las ratas con preferencia hacia el alcohol Marchigian Sardinian (msP), consideradas útiles para la evaluación de las farmacoterapias potenciales para los trastornos relacionados con el consumo de alcohol, puesto que cumplen con los criterios anteriores y puesto que los agentes que reducen el consumo de alcohol en los seres

humanos, incluyen naltrexona y acamprosato, reducen la ingesta de etanol en estas líneas. Los procedimientos de autoadministración operantes y de libre elección pueden utilizarse para evaluar la actividad terapéutica anti-adicción potencial de innovadores antagonistas de nociceptina/ORL-1 en ratas P y msP.

Autoadministración operante en ratas P:

- 5 Se obtienen ratas P hembra y se alojan por parejas procedentes de una colonia privada (Taconic, Germantown, NY). Con el fin de reducir la abstinencia de etanol inducida por novedad, la botella de agua de la jaula se sustituye con una botella que contiene etanol al 15 % en agua (v/v, en agua) durante dos días antes del entrenamiento operante. Durante el resto del experimento, las ratas reciben acceso *ad libitum* al agua y alimento balanceado de laboratorio convencional, sin acceso adicional al etanol en la jaula.
- 10 Las ratas se entrenan para presionar una palanca para el refuerzo de etanol en sesiones diarias de 30 min llevadas a cabo en cámaras operantes convencionales para ratas contenidas en cámaras con atenuación del sonido (MED Associates, Inc., St. Albans, VT). Las cámaras consisten en dos paredes de acero inoxidable y dos paredes de polimetilmetacrilato transparente. La rejilla del suelo de las cámaras operantes consiste en barras de acero inoxidable de 0,5 cm de diámetro colocadas aproximadamente a 1,5 cm de distancia. Cada cámara operante
- 15 contiene dos palancas operantes retráctiles situadas aproximadamente a 6 cm por encima del suelo de rejilla y a 13 cm de distancia. Un comedero suspendido se sitúa en el espacio entre las palancas, a través del cual se eleva un reservorio de bebida (0,1 ml de capacidad) para administrar el etanol de respuesta contingente (15 %, v/v, en agua). Tras una respuesta reforzada, se ilumina un estímulo visual sobre la palanca en la que se realizó la respuesta durante el acceso al reservorio de bebida de 4 s. La operación de los estímulos y las respuestas conductuales se
- 20 controla y registra por medio de un ordenador personal para un análisis sin conexión (MED Associates, Inc., St. Albans, VT).
- Durante el entrenamiento operante, las respuestas en cualquiera de las palancas se consideran respuestas correctas y se recompensan con 0,1 ml de refuerzo de etanol. Una vez que las ratas aprenden a presionar una palanca para obtener una recompensa de etanol, la respuesta contingente se cambia de manera que se refuerzan
- 25 las respuestas realizadas en una palanca (palanca activa), utilizando un programa de refuerzo de razón fija (RF)-1, mientras que las respuestas en la otra palanca (inactiva) no se refuerzan. Una vez que la respuesta del valor basal estable se alcanza en un programa de refuerzo de RF-1, la respuesta contingente se aumenta a RF-2 y a continuación, de nuevo a RF-3 de manera que se requieren 3 pulsaciones de palanca para cada refuerzo. Una vez que las ratas alcanzan un nivel estable de respuesta en el programa de RF-3, la respuesta contingente se cambia a
- 30 un programa de refuerzo de razón progresiva, para el que se aumenta gradualmente el requisito de respuesta a lo largo de cada sesión experimental de modo tal que las ratas deben trabajar cada vez más duro para recibir cada recompensa de etanol. En concreto, el requisito de respuesta se aumenta de la siguiente manera: todas las ratas comienzan cada sesión en un programa de refuerzo de RF-1; tras tres refuerzos, el programa se aumenta a RF-2; tras tres refuerzos en ese nivel, el programa se aumenta en dos puntos a RF-4; tras tres refuerzos, el programa se
- 35 aumenta en dos puntos a RF-6; y así sucesivamente (véase, por ejemplo, Oster SM, Toalson JE, Kuc KA, Pommer TJ, Murphy JM, Lumeng L, Bell RL, McBride WJ y Rodd ZA (2006) *Effects of multiple alcohol deprivations on operant ethanol self-administration by high-alcohol-drinking replicate rat lines*. *Alcohol*. 38:155-164). Cada sesión presenta una duración total de 30 minutos, después de la cual, todos los estímulos se desconectan y las palancas se retraen. Al final de la sesión, se registra el número de respuestas sobre las palancas activas e inactivas, y el punto de interrupción, definido como el mayor valor de RF alcanzado durante la sesión. La cantidad de etanol consumido se
- 40 calculó a partir del número de pulsaciones de la palanca activa, y se convirtió en g/kg de EtOH consumido. Las ratas reciben una administración oral de un vehículo o compuesto de ensayo en el intervalo de dosis de 3, 10, o 30 mg/kg (3 ml/kg de volumen de dosis, disueltos en un vehículo que consiste en Captisol® al 20 % en 25 mM de tampón fosfato a pH = 2), o el antagonista del receptor opioide no selectivo, naltrexona (10 mg/kg) como control positivo, 60
- 45 min antes de la sesión, utilizando un diseño cruzado, intraindividual (3-4 días de lavado entre las dosis posteriores). En otra ocasión, las ratas reciben una administración oral de un vehículo o 30 mg/kg de compuesto de ensayo (1 ml/kg de volumen de dosis, disuelto en un vehículo que consiste en Captisol® al 20 % en 25 mM de tampón fosfato), 30 min antes de la sesión, utilizando un diseño cruzado.
- Los compuestos representativos se ensayan esencialmente como se ha descrito previamente y se descubre que
- 50 reducen la respuesta motivada por el consumo de etanol, y por lo tanto, el consumo de etanol en ratas P mantenidas en un programa de refuerzo de razón progresiva. Los compuestos 1 y 2 se ensayan esencialmente como se ha descrito previamente y se descubrió que reducen la respuesta motivada por el consumo de etanol según la Tabla 1. Es importante destacar que las respuestas en la palanca inactiva no se ven afectadas por los antagonistas de ORL-1 ($p > 0,05$), lo que indica la falta de efectos secundarios motores no específicos.

55

Tabla 1.

Compuesto	Dosis	Media del número de pulsaciones de palanca (vehículo)	Media del número de pulsaciones de palanca (tratadas con fármacos)	Reducción contra vehículo
naltrexona	10	432,5	106,33	75,4 %
1 (base libre)	3		412,58	4,6 %
	10		330	23,7 %
	30		191,25	55,8 %
2 (tartrato)	30	376,23	143,31	61,9 %
Análisis de ANOVA: Compuesto 1: $F(4,55) = 5,2$, $p = 0,001$; Compuesto 2: $F(1,24) = 16,8$, $p = 0,001$				

Restablecimiento inducido por estrés en ratas msP:

El estrés es un desencadenante clave de la recaída en la necesidad de continuar consumiendo drogas y alcohol en seres humanos y roedores (Sinha R (2008) *Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. Ann NY Acad Sci* **1141**:105-130), y puede ser un modelo en ratas utilizando un procedimiento de restablecimiento inducido por estrés. En el presente procedimiento, el restablecimiento inducido por estrés de aquellas que sienten la necesidad de seguir consumiendo alcohol se produce por la administración del antagonista de adrenoceptores alfa 2, yohimbina, un conocido factor de estrés farmacológico (Le AD, Harding S, Juzysch W, Funk D y Shaham Y (2005) *Role of alpha-2 adrenoceptors in stress-induced reinstatement of alcohol seeking and alcohol self-administration in rats. Psychopharmacology* (Bet-1) 179:366-373).

Se obtienen ratas msP macho procedentes de la Universidad de Camerino (Marche, Italia) y se alojaron individualmente con acceso *ad libitum* al agua y alimento balanceado convencional de laboratorio. Las ratas se entrenan para presionar la palanca de etanol al 10 % en agua (v/v) en cámaras operantes convencionales (MED Associates, Inc., St. Albans, VT), situadas en cubículos ventilados y con atenuación del sonido. Las cámaras consisten en dos paredes de acero inoxidable y dos paredes de polimetilmetacrilato transparente. La rejilla del suelo de las cámaras operantes consiste en barras de acero inoxidable de 0,5 cm de diámetro colocadas aproximadamente a 1,5 cm de distancia. Cada cámara operante está equipada con un bebedero a 4 cm sobre el suelo de rejilla, con dos palancas operantes retráctiles situadas aproximadamente a 3 cm a cada lado del bebedero. La administración de líquido, las pulsaciones de palanca, y la presentación de estímulos visuales (iluminación de la jaula con luz blanca) se controlan por un ordenador compatible IBM para el análisis sin conexión.

Las ratas se entrenan en primer lugar para autoadministrarse una solución de etanol en sesiones operantes diarias de 30 min en un programa de refuerzo de RF1, en el que cada respuesta en la palanca activa da lugar a la administración de 0,1 ml de etanol. Cada administración de etanol se asocia con un tiempo de espera de 5 s indicado por una luz blanca en la jaula. El entrenamiento de la autoadministración de alcohol continúa hasta que se alcanza la respuesta del valor basal. Una vez lograda la respuesta estable, los animales se someten a sesiones de extinción de 30 min, durante las cuales las respuestas en la palanca activan el mecanismo de administración pero no la administración de etanol. El procedimiento de cada sesión es el mismo que las sesiones de autoadministración de etanol excepto que las respuestas de palanca ya no se refuerzan. Los animales se pretratan con un vehículo durante 3 días antes de la administración inicial de los antagonistas del receptor de ORL-1 con el fin de que se familiaricen con el procedimiento de administración oral. Las ratas msP se someten entonces al ensayo de restablecimiento llevado a cabo en las mismas condiciones de extinción. El restablecimiento consiste en la administración oral de un vehículo o compuesto de ensayo (3 o 30 mg/kg, $n = 10$ /grupo, solubilizados en una mezcla 1: 1 de agua destilada y H_3PO_4 1 M, utilizando calentamiento suave en un baño de agua a 45-60 °C), seguido de 30 min más tarde de la administración intraperitoneal de yohimbina (2,0 mg/kg) 30 min antes de la sesión operante.

Se descubrió que los compuestos representativos se ensayan esencialmente como se ha descrito previamente y reducen de manera dependiente a la dosis el restablecimiento inducido por el estrés de aquellas en necesidad de continuar consumiendo etanol. Es importante destacar que, las respuestas de la palanca inactiva no se ven afectadas por el tratamiento, lo que indica que la reducción del restablecimiento inducido por yohimbina no se debía a los cambios no específicos en la actividad motora. Se descubre que los compuestos 1 y 2 se ensayan esencialmente como se describe y reducen el restablecimiento inducido por estrés de aquellas en necesidad de continuar consumiendo etanol según la Tabla 2.

Tabla 2.

Compuesto	Dosis	Pulsaciones de palanca - último día de extinción	Pulsaciones de palanca - restablecimiento de yohimbina (vehículo)	Media de pulsaciones de palanca (tratadas con fármacos)	Reducción contra vehículo
1 (base libre)	3	9,0	17,6	5,5	68,8 %
	30			4,8	72,7 %
2 (tartrato)	3	10,3	17,9	7,7	57,0 %
	30			5,5	69,3 %
Análisis de ANOVA: Compuesto 1: barra activa $F(2,27) = 18,2, p < 0,0001$; barra inactiva: $F(2,27) = 0,2, p > 0,05$; Compuesto 2: barra activa $F(2,27) = 18,16, p < 0,001$; barra inactiva: $F(2,27) = 1,2, p > 0,05$.					

Autoadministración de etanol de libre elección en ratas con preferencia hacia el alcohol:**Ratas P:**

- 5 En el presente procedimiento (modificado por Rodd-Henricks ZA, McKinzie DL, Shaikh SR, Murphy JM, McBride WJ, Lumeng L y Li (2000) *Alcohol deprivation effect is prolonged in the alcohol preferring (P) rat after repeated deprivations. Alcohol Clin Exp Res* 24: 8-16), las ratas P hembra se obtienen a partir de una colonia privada (Taconic, Germantown, NY), se alojan individualmente con comida, etanol al 15 % (v/v, en agua), y agua disponible *ad libitum*, y se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h (luces apagadas a las 16:00 h). Las cámaras se equipan con un sistema de transducción de potencia (TSE Systems, Bad Homburg, Alemania) unido a los receptáculos de etanol, agua, y alimento para permitir una supervisión continua del consumo de alimento y líquido.
- 10 Las ratas consumen de forma voluntaria etanol al 15 % con una ingesta diaria media de manera aproximada de 5 g/kg durante varios meses antes del ensayo del fármaco. Las ratas se trataron por vía oral con un vehículo o compuestos de ensayo en el intervalo de dosis de 3, 10, o 30 mg/kg (3 ml/kg de volumen de dosis, disueltos en un vehículo que consiste en Captisol® al 20 % en 25 mM de tampón fosfato a pH = 2) o naltrexona (10 mg/kg, 1 ml/kg de volumen de dosis, disuelto en agua) inmediatamente antes del inicio del ciclo de oscuridad, utilizando un diseño cruzado, intraindividual, (3-4 días de lavado entre las dosis posteriores). En un experimento separado, las ratas reciben la administración oral de un vehículo seguido de 4 dosis orales diarias del vehículo o 30 mg/kg de compuesto de ensayo inmediatamente antes del inicio del ciclo de oscuridad, utilizando un diseño entre sujetos.

Ratas msP:

- 20 En un estudio separado, las ratas msP macho se obtienen de una colonia privada (Universidad de Camerino, Marche, Italia), se alojaron individualmente con comida, etanol al 10 % (v/v en agua), y agua disponible *ad libitum*, y se mantuvieron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. El etanol y el agua se miden utilizando botellas graduadas para evaluar el volumen de etanol consumido (Economidou D, Fedeli A, Fardon RM, Weiss F, Massi M y Ciccocioppo R (2006) *Effect of novel nociceptin/orphanin FQ-NOP receptor ligands on ethanol drinking in alcohol-preferring msP rats. Peptides* 27:3299-3306). La ingesta de alimento se supervisa pesando el comedero. Una vez que las ratas alcancen un valor basal estable de consumo voluntario de etanol de 5-6 g/kg/día (aproximadamente 4-5 meses de edad), las ratas se tratan por vía oral con los compuestos de ensayo en el intervalo de dosis de 3 o 30 mg/kg en una formulación que consiste en 1:1 de agua destilada: H₃PO₄ 1 M (1-5 ml/kg de volumen de dosis), una hora antes del inicio del ciclo de oscuridad, utilizando un diseño cruzado, intraindividual (3-4 días de lavado entre las dosis posteriores). El etanol, el agua y los alimentos se presentan a los animales al inicio del ciclo de oscuridad, y el consumo de alimento y líquidos se mide en intervalos de 2, 8, y 24 h.

- 35 Se descubrió que los compuestos representativos se ensayan esencialmente como se ha descrito previamente y producen una reducción dependiente de la dosis selectiva en la autoadministración de etanol tanto en ratas P como en ratas msP con acceso de libre elección al etanol, sin afectar significativamente a la ingesta de alimento o agua. Se descubrió que los compuestos 1, 2, y 5 se ensayaron esencialmente como se ha descrito y reducen significativamente la autoadministración de etanol, como se muestra en la Tabla 3. En un experimento separado, se descubre que el compuesto 1 mantiene la supresión de la ingesta de etanol en ratas P durante 4 días con una dosis diaria sin taquifilaxis, como se muestra en la Tabla 4.

40

Tabla 3.

Raza de rata	Compuesto	Dosis	Media de EtOH consumido en g/kg (vehículo)	Media de EtOH consumido en g/kg (tratadas con fármacos)	Reducción contra vehículo	Intervalo de tiempo medido
P	1 (base libre)	3	4,73	3,54	25,2 %	12 h
		10		3,67	22,4 %	12 h
		30		1,50	68,3 %	12 h
	naltrexona	10		3,30	30,2 %	12 h
P	2 (tartrato)	10	5,16	3,70	28,3 %	12 h
		30		3,40	34,1 %	12 h
	naltrexona	10		2,83	45,0 %	12 h
P	5 (tartrato)	3	5,17	4,39	15,0 %	12 h
		10		4,05	21,5 %	12 h
		30		3,74	27,6 %	12 h
	naltrexona	10		3,31	36,0 %	12 h
msP	1 (base libre)	3	7,3	6,7	8,2 %	24 h
		30		4,4	39,7 %	24 h
msP	2 (tartrato)	3	7,0	5,6	20,0 %	24 h
		30		5	28,6 %	24 h

Análisis de ANOVA: Compuesto 1: ratas P, $F(4,40) = 6,03$, $p < 0,001$; ratas msP, $F(2,18) = 27,78$, $p < 0,001$; Compuesto 2: ratas P, $F(3,52) = 6,6$, $p < 0,001$; ratas msP: $F(2,20) = 18,05$, $p < 0,001$; Compuesto 5: ratas P, $F(4,28) = 3,48$, $p < 0,02$; Sin efecto significativo en la ingesta de alimento y agua, $p > 0,05$.

Tabla 4.

Comp.	Dosis	Valor basal de EtOH consumido en g/kg (día 1)	Media de EtOH consumido en g/kg (día 2)	Media de EtOH consumido en g/kg (día 3)	Media de EtOH consumido en g/kg (día 4)	Media de EtOH consumido en g/kg (día 5)
vehículo	vehículo	4,94	4,38	5,28	4,89	5,43
1 (valor basal)	30	4,36 (veh)	1,59	2,02	2,69	2,50
Reducción contra vehículo =			63,6 %	61,8 %	45,0 %	54,0 %

Análisis de ANOVA: $F(2,19) = 10,67$, $p < 0,001$.

5 Aumentos estimulados por etanol en niveles extracelulares de dopamina en el núcleo accumbens:

El etanol y otras drogas de abuso se conocen por aumentar los niveles extracelulares de dopamina (DA) en el circuito de recompensa del cerebro, particularmente el núcleo accumbens (Yoshimoto K, McBride WJ, Lumeng L y Li TK (1992) *Alcohol stimulates the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens*. *Alcohol* 9:17-22; Di Chiara G e Imperato A (1988) *Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in*

the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci EE. UU.* 85:5274-5278). El aumento de la magnitud en los niveles de DA en el núcleo accumbens se correlaciona directamente con las descripciones subjetivas de placer y recompensa, y se relacionan con el potencial de abuso. La naltrexona, un fármaco comercializado para el tratamiento de la dependencia de alcohol, bloquea la liberación de DA estimulada por etanol en el núcleo accumbens (Gonzales RA y Weiss F (1998) *Suppression of ethanol-reinforced behavior by naltrexona is associated with attenuation of the ethanol-induced increase in dialysate dopamine levels in the nucleus accumbens.* *J Neurosci* 18:10663-10671).

El vendedor implanta a las ratas macho Sprague-Dawley con un peso corporal de 260-300 g procedentes de Taconic Farms (Germantown, NY) una cánula guía (Bioanalytical Systems Inc, West Lafayette, IN) en el núcleo accumbens a los 5-7 días antes del experimento. Las coordenadas estereotáxicas de la cánula en núcleo accumbens son: A (anterior a bregma), 1,7 mm; L (lateral desde la sutura media sagital, cara derecha), 1,0 mm; y V (ventral desde la superficie dura), -6,0 mm (Paxinos y Watson, 1986). Una sonda de tipo concéntrico (BR-2) de Bioanalytical Systems Inc. (West Lafayette, IN) se enjuaga con agua y se inserta con cuidado por la cánula aproximadamente 16 horas antes del experimento de manera que 2 mm de la punta de la membrana se extienden por debajo del extremo de la cánula guía. La rata se coloca entonces en un recipiente de ensayo de plástico para aclimatarse durante la noche. En base a los procedimientos modificados de Melendez y col. (Melendez RI, Rodd-Henricks ZA, McBride WJ y Murphy JM (2003), *Alcohol stimulates the release of dopamine in the ventral pallidum but not in the globus pallidus: a dual-probe microdialysis study.* *Neuropsychopharmacology* 28:939-946), la rata se conecta a un sistema de recogida de fracciones para mover libremente a los animales en la mañana del experimento (Raturn, Bioanalytical Systems Inc, West Lafayette, IN). El tubo de entrada de la sonda de diálisis se conecta a una bomba de jeringa (BeeHive y BabyBee, Bioanalytical Systems Inc, West Lafayette, IN) que administra un líquido cefalorraquídeo artificial (150 mM de NaCl, 3 mM de KCl, 1,7 mM de CaCl_2 y 0,9 mM de MgCl_2 (pH 6,0)) a la sonda a una velocidad de recogida final de 1,5 $\mu\text{l}/\text{min}$. Los tubos de salida de las ratas se unen a un colector de fracciones refrigerado (Bioanalytical Systems Inc, West Lafayette, IN). Después de un periodo de aproximadamente una hora a una velocidad de perfusión inicial de 5,0 $\mu\text{l}/\text{min}$, el caudal se reduce a 2,0 $\mu\text{l}/\text{min}$ para el equilibrado de la sonda y el establecimiento de los niveles del valor basal estable durante 1 hora, a continuación, se inicia la recogida de fracciones durante 20 minutos. Se recogen cuatro muestras de valor basal antes de la inyección de cualquier fármaco.

El compuesto de ensayo se administra por vía oral a 30 mg/kg (2 ml/kg de volumen de dosis, disueltos en un vehículo que consiste en Captisol® al 20 % en 25 mM de tampón de fosfato a pH = 3). El compuesto se administra ya sea solo (10 min en la 4ª muestra; intervalo de tiempo de 0 min) o en combinación con etanol (10 min en la 1ª muestra; intervalo de tiempo de -60 min). El etanol se administra por vía intraperitoneal (IP) a una dosis de 1,1 g/kg en una solución al 15 % (v/v) en solución salina al 0,9 % en un volumen de 2,9 ml por rata. El etanol se administra 10 min en la 4ª muestra (intervalo de tiempo de 0 min). Las muestras de dializado se transfieren a un inyector/muestreador automático Alcott 718 con una bandeja de refrigeración de muestras a 5 °C (Alcott Inc., Norcross, GA). Un procedimiento analítico por HPLC detecta simultáneamente norepinefrina (NE), dopamina (DA) y serotonina (5-HT) y sus metabolitos ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC), ácido homovanílico (HVA), 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol (MHPG), y el metabolito serotonina, ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en los mismos dializados. Una columna analítica BDS-Hypersil C18 de 3 μm (2 x 150 mm de Thermo-Fisher) con una válvula de HPLC de diez puertos y un bucle de muestra de 20 μl se utilizan en configuración con una columna pequeña de limpieza para muestras (BDS-Hypersil C18 de 3 μm , 2 x 10 mm), que captura un pico de elución tardía contenido en las muestras de dializado. La fase móvil para ambas columnas es igual y consiste en 75 mM de fosfato de sodio monobásico, 350 mg/l de sal de sodio del ácido 1-octanosulfónico, 0,5 mM de EDTA, tetrahidrofurano al 0,8 % (grado HPLC, sin inhibidor) y acetonitrilo al 8 % a pH 3 (ajustado con ácido fosfórico). El caudal para ambas columnas es 0,20 ml/min. La columna analítica se mantiene a 40 °C con un calentador de columna, mientras que la columna de limpieza para la muestra se monta en la válvula de diez puertos a temperatura ambiente. Se utiliza un detector electroquímico (EG & G PARC, Princeton, NJ) con electrodos duales de carbono vítreo (E1 = 680 mV, E2 = 100 mV, intervalo = 0,5 nA en ambos electrodos). Los metabolitos se detectan en E1 mientras NE y DA se detectan en E2. Puesto que los niveles extracelulares de DOPAC, HVA y 5-HIAA son mucho mayores que los niveles de DA y NE, los picos de DOPAC, HVA y 5-HIAA se analizan utilizando la salida de 10 voltios en el detector EG&G que envía un canal separado al ordenador que permite que los picos de metabolitos permanezcan en escala. Los datos de los tres canales se recogen utilizando un sistema de datos de cromatografía EZChrom (Scientific Software, San Ramón, CA) que calcular la altura de los picos y las concentraciones de la muestra. La respuesta para NE, DA y 5HT es 0,1 pmol/ml de dializado o 2 fmol/muestra (20 μl).

El vehículo + etanol (1,1 g/kg, IP) aumenta los niveles extracelulares de DA en el núcleo accumbens de rata aproximadamente 125-130 % de los niveles del valor basal, un efecto similar al descrito en la literatura y producido en diversos grados por todas las drogas de abuso. Se descubrió que los compuestos representativos se ensayan esencialmente como se ha descrito previamente y evitan el aumento de la concentración extracelular de DA en el núcleo accumbens de rata. Es importante destacar que, cuando se administra una dosis en ausencia de etanol, los compuestos no tienen efecto sobre los niveles extracelulares de DA en el núcleo accumbens. Se descubre que el compuesto 1 se ensaya esencialmente como se ha descrito previamente y previene el aumento de las concentraciones extracelulares de DA en el núcleo accumbens, como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5.

Grupo de tratamiento	Media del nivel de DA (% valor basal) durante el periodo de 120 min post-inyección de EtOH	Reducción de la respuesta de DA en relación al vehículo
Vehículo + vehículo	105,76	n/d
Vehículo + EtOH	123,45	n/d
1 (base libre) + vehículo	98,53	n/d
1 (base libre) + EtOH	102,78	88,16 %
Análisis de ANOVA: Compuesto 1 + EtOH a vehículo + EtOH: $F(3,28) = 7,25$, $p = 0,001$. Compuesto 1 + vehículo a vehículo: $p > 0,05$.		

En base a los datos presentados en el presente documento, se espera que los compuestos de la presente invención demuestren eficacia en el tratamiento de trastornos relacionados con el consumo de alcohol.

- 5 Si bien es posible administrar los compuestos empleados en los procedimientos de la presente invención directamente sin formulación alguna, los compuestos se administran normalmente en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un principio activo y al menos un transportador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden administrarse por diversas vías incluyendo oral, intranasal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, y pulmonar. Dichas composiciones farmacéuticas y procedimientos para su preparación se conocen adecuadamente en la materia. Véase, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Universidad de Ciencias de Filadelfia, ed., 21ª ed., Lippincott Williams & Wilkins Co., 2005).

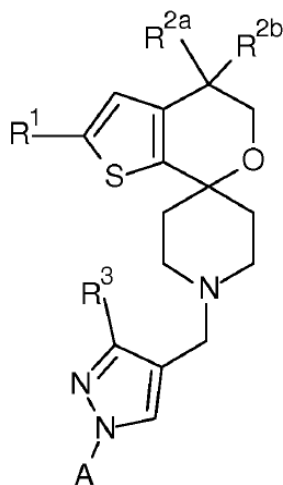
- 10 Las composiciones se formulan preferentemente en forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosis aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg, más frecuentemente aproximadamente 1,0 a aproximadamente 200 mg, como por ejemplo entre aproximadamente 5 y 50 mg del principio activo. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con al menos un transportador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado.

- 20 Los compuestos de Fórmula I son generalmente eficaces en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, las dosificaciones por día normalmente caen en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg, más frecuentemente aproximadamente 0,05 a 5,0 mg/kg, y como por ejemplo entre 0,1 y 1,0 mg/kg de peso corporal. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, aunque en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin causar efecto secundario perjudicial alguno, y por lo tanto el intervalo de dosificación anterior no tiene por objeto limitar el alcance de la invención de manera alguna. Se entenderá que la cantidad de compuesto realmente administrada se determinará por un médico, a tenor de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración seleccionada, el compuesto o compuestos actuales administrados, la edad, el peso, la respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente.

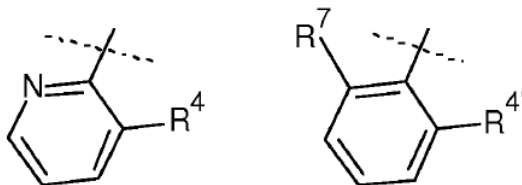
30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con el consumo de alcohol;
en la que



A es o

R¹ es flúor o cloro;

R^{2a} y R^{2b} son, cada uno, hidrógeno o son, cada uno, flúor;

R³ es hidrógeno, metilo, hidroximetilo, o alcoximetilo (C₁-C₃);

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, cianometilo, alquilo (C₁-C₃), ciclopropilo, hidroximetilo, metoxi, ciclopropilmetoxi, aminocarbonilmetoxi, alcoximetilo (C₁-C₃), ciclopropiloximetilo, ciclopropilmetoximetilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, aminocarboniloximetilo, metilaminocarboniloximetilo, dimetilaminocarboniloximetilo, aminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, -CH₂-NR⁵R⁶, hidroximina, metoxiimina, morfolin-4-ilo, morfolin-4-ilmetilo, Ar¹, -CH₂Ar¹, tetrahidrofuran-2-ilo, 3-oxomorfolin-4-ilmetilo, 2-oxopirrolidin-1-ilmetilo, y 2-oxopiperidin-1-ilmetilo;

R^{4'} se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, ciano, cianometilo, alquilo (C₁-C₃), ciclopropilo, hidroximetilo, metoxi, metoximetilo, aminocarboniloximetilo, metilaminocarboniloximetilo, dimetilaminocarboniloximetilo, metilcarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, -NR⁵R⁶, -CH₂-NR⁵R⁶, morfolin-4-ilo, morfolin-4-ilmetilo, Ar², -CH₂Ar², 3,3-difluoroacetidin-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 1-aminociclopropilo, 1-metilaminociclopropilo, y 1-dimetilaminociclopropilo;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃, cianometilo, -C(O)CH₃, o aminocarbonilmetilo;

R^{5'} es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, hidroxietilo, metoxietilo, -C(O)CH₃, o -C(O)O(C₁-C₃) alquilo;

R⁶ es hidrógeno o metilo;

R⁷ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, hidroximetilo, o metoxi;

Ar¹ es un resto seleccionado entre el grupo que consiste en imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, 2-metilimidazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo; 1,2,3-triazol-2-ilo; 1,2,4-triazol-1-ilo, isoxazol-3-ilo, oxazol-5-ilo y 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo; y

Ar² es un resto seleccionado entre el grupo que consiste en imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, 2-metilimidazol-1-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo y 1,2,4-triazol-3-ilo.

2. El compuesto o sal para su uso según la reivindicación 1, en el que cada uno de R^{2a} y R^{2b} es flúor.

3. El compuesto o sal para su uso según la reivindicación 2, en el que R¹ es cloro y R³ es metilo o hidroximetilo.

4. El compuesto o sal para su uso según la reivindicación 3, en el que R³ es metilo.

5. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto es

[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol,

5 2-Cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(3-fluoro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina], o 2-Cloro-1'-[[1-(2,6-difluorofenil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto es

[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 7. El compuesto o sal para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el trastorno de uso de alcohol es la dependencia del alcohol.

8. El compuesto o sal para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el trastorno de uso de alcohol es el abuso del alcohol.