

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 254**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.06.2010 PCT/US2010/038868**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2010 WO10148121**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2010 E 10728507 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018 EP 2443114**

54 Título: **Derivados de benzotiazol**

30 Prioridad:

17.06.2009 US 486457

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

10.05.2018

73 Titular/es:

**BIOTIE THERAPIES, INC. (100.0%)
601 Gateway Boulevard, Suite 1200
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**MALEFYT, THOMAS, R. y
PICKFORD, LESLEY**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 667 254 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).

Derivados de benzotiazol**Descripción****5 Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a compuestos de benzotiazol, y más particularmente a derivados de benzotiazol que muestran actividad como ligandos de receptores de adenosina.

10 Antecedentes

[0002] La adenosina modula una amplia gama de funciones fisiológicas interactuando con receptores de superficie celular específicos. El potencial de los receptores de adenosina como dianas farmacológicas se revisó por primera vez en 1982. La adenosina se relaciona estructural y metabólicamente con los nucleótidos bioactivos de trifosfato de adenosina (ATP), difosfato de adenosina (ADP), monofosfato de adenosina (AMP) y monofosfato cíclico de adenosina (cAMP); al agente de metilación bioquímico S-adenosilo-L-metiona (SAM); y estructuralmente a las coenzimas NAD, FAD y coenzima A; y al ARN. En conjunto, la adenosina y estos compuestos relacionados son importantes en la regulación de muchos aspectos del metabolismo celular y en la modulación de diferentes actividades del sistema nervioso central.

[0003] Los receptores para adenosina han sido clasificados como receptores A_1 , A_{2A} , A_{2B} y A_3 , que pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G. La activación de los receptores de adenosina por la adenosina inicia el mecanismo de transducción de señales. Estos mecanismos dependen de la proteína G asociada al receptor. Cada uno de los subtipos de receptores de adenosina se ha caracterizado clásicamente por el sistema efector de ciclasa de adenilato, que utiliza cAMP como segundo mensajero. Los receptores A_1 y A_3 , junto con las proteínas G_i inhiben la ciclasa de adenilato, lo que conduce a una disminución en los niveles celulares de cAMP, mientras que los receptores A_{2A} y A_{2B} se unen a las proteínas G_s y activan la ciclasa de adenilato, llevando a un aumento en los niveles de cAMP celular. Se sabe que el sistema del receptor A_1 incluye la activación de la fosfolipasa C y la modulación de los canales iónicos tanto de potasio como de calcio. El subtipo A_3 , además de su asociación con la ciclasa de adenilato, también estimula la fosfolipasa C y activa canales de iones de calcio.

[0004] El receptor A_1 (326-328 aminoácidos) fue clonado de varias especies (canina, humana, rata, perro, pollito, bovina, cobaya) con 90-95% de identidad de secuencia entre las especies de mamíferos. El receptor A_{2A} (409-412 aminoácidos) se clonó a partir de caninos, ratas, humanos, cobayos y ratones, con una homología del 93% del clon del receptor A_{2A} aislado de la biblioteca del hipocampo humano y del perro. El receptor A_{2B} (332 aminoácidos) se clonó de humano y ratón con un 45% de homología de A_{2B} humano con receptores A_1 y A_{2A} humanos. El receptor A_3 (317 - 320 aminoácidos) se clonó de humano, rata, perro, conejo y oveja.

[0005] Los subtipos de receptores A_1 y A_{2A} se proponen para jugar papeles complementarios en la regulación de adenosina del suministro de energía. La adenosina, que es un producto metabólico del ATP, se difunde de la célula y actúa localmente para activar receptores de adenosina para disminuir la demanda de oxígeno (A_1) o aumentar el suministro de oxígeno (A_{2A}) y restablecer así el equilibrio del suministro de energía: demanda dentro el tejido. Las acciones de ambos subtipos aumentan la cantidad de oxígeno disponible para los tejidos y protegen las células contra el daño causado por un desequilibrio a corto plazo de oxígeno. Una de las funciones importantes de la adenosina endógena es la prevención del daño durante traumas como hipoxia, isquemia, hipotensión y actividad convulsiva.

[0006] Por otra parte, se sabe que la unión del agonista del receptor de adenosina a las células cebadas que expresan el receptor de rata A_3 produjo un aumento de trifosfato de inositol y de las concentraciones de calcio intracelular, lo que potenció la secreción inducida por antígeno de mediadores inflamatorios. Por lo tanto, el receptor A_3 desempeña un papel en la mediación de los ataques de asma y otras respuestas alérgicas.

[0007] La adenosina es también un neuromodulador, que posee una importancia global en la modulación de los mecanismos moleculares que subyacen en muchos aspectos de la función fisiológica del cerebro mediando los efectos inhibidores centrales. Un aumento en la liberación de neurotransmisores sigue a traumas como hipoxia, isquemia y convulsiones. Estos neurotransmisores son en última instancia responsables de la degeneración neuronal y la muerte neuronal, que causa daño cerebral o la muerte del individuo. Los agonistas de adenosina A_1 que imitan los efectos inhibidores centrales de la adenosina pueden, por lo tanto, ser útiles como agentes neuroprotectores. La adenosina se ha propuesto como un agente anticonvulsivo endógeno, que inhibe la liberación de glutamato de las neuronas excitivas y la inhibición de la activación neuronal. Por lo tanto, los agonistas de adenosina pueden usarse como agentes antiepilépticos. Los antagonistas de adenosina estimulan la actividad del SNC y han demostrado ser efectivos como potenciadores de la cognición. Los antagonistas de A_{2A} selectivos tienen potencial terapéutico en el tratamiento de diversas formas de demencia, por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer y son útiles como agentes neuroprotectores. Los antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina inhiben la liberación de dopamina desde los terminales sinápticos centrales y estimulan la actividad locomotora y, en consecuencia, mejoran los síntomas parkinsonianos. Las actividades centrales de la adenosina también están implicadas en el mecanismo

molecular que subyace a la sedación, la hipnosis, la esquizofrenia, la ansiedad, el dolor, la respiración, la depresión y el abuso de sustancias. Los fármacos que actúan en los receptores de adenosina tienen, por lo tanto, potencial terapéutico como sedantes, relajantes musculares, antipsicóticos, ansiolíticos, analgésicos, estimulantes respiratorios y antidepresivos, y se pueden usar en el tratamiento del THDA (trastorno por hiperactividad de déficit de atención).

[0008] Un papel importante para la adenosina en el sistema cardiovascular es como un agente cardioprotector. Niveles de adenosina endógena aumentan en respuesta a la isquemia y la hipoxia, y protegen el tejido cardíaco durante y después del trauma (preacondicionamiento). Los agonistas de adenosina tienen así un potencial como agentes cardioprotectores.

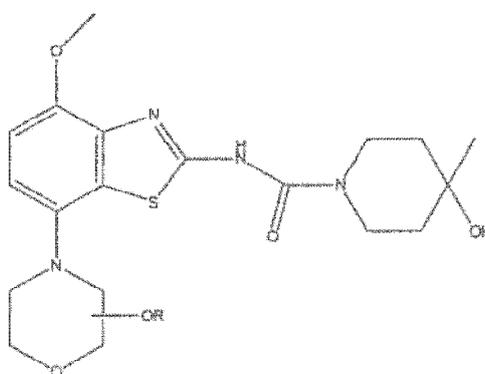
[0009] La adenosina modula muchos aspectos de la función renal, incluida la liberación de renina, la velocidad de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal. Los compuestos que antagonizan los efectos renales de la adenosina tienen potencial como agentes protectores renales. Además, los antagonistas de adenosina A_3 y/o A_{2B} pueden ser útiles en el tratamiento del asma y otros alérgicos y en el tratamiento de la diabetes mellitus y la obesidad.

Resumen

[0010] La presente invención proporciona compuestos que contienen el resto benzotiazol, composiciones que comprenden los compuestos, y compuestos para uso en métodos, incluyendo en el tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por el receptor de adenosina.

[0011] Los compuestos de la invención tienen actividad como ligandos del receptor de adenosina. Por consiguiente, en otro aspecto más, la presente invención proporciona compuestos para uso en métodos *in vivo*, y métodos *in vitro*, para inhibir el receptor de adenosina que comprende poner en contacto un receptor de adenosina con una cantidad eficaz de un compuesto o composición de la invención eficaz para la inhibición. Los métodos pueden practicarse *in vitro* o *in vivo*, y pueden usarse como un enfoque terapéutico para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con el receptor de adenosina.

[0012] En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos que contienen el resto de benzotiazoleína, y composiciones que comprenden los compuestos. Los compuestos tienen las estructuras generales de fórmula I que se muestran a continuación:



I

donde R es H. Los compuestos y composiciones se pueden usar en métodos para la inhibición del receptor A_{2A} .

[0013] También se proporcionan compuestos para uso en métodos de tratamiento de al menos una fase de la dependencia de cocaína en un paciente, en donde se selecciona la fase de al menos una de la adquisición, el mantenimiento, la extinción, y la recaída. Los métodos incluyen administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención.

Descripción detallada

Definiciones

[0014] A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en esta solicitud, incluyendo la especificación y las reivindicaciones, tienen las definiciones dadas a continuación. Debe observarse que, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. La definición de términos de química estándar se puede encontrar en trabajos de referencia, incluidos Carey y Sundberg (1992) "Advanced

Organic Chemistry 3a Ed.". Vols. A y B, Plenum Press, Nueva York. La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique lo contrario, métodos convencionales de espectroscopía de masas, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología, dentro de los conocimientos de la técnica.

5 **[0015]** Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo inferior" denota un grupo alquilo lineal saturado o de cadena ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo inferior preferidos son grupos con 1-4 átomos de carbono.

10 **[0016]** Tal como se utiliza aquí, el término "alqueno inferior" denota un grupo alquilo lineal saturado o de cadena ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, etilen, propileno, isopropileno, n-butileno, i-butileno, 2-butileno, t-butileno y similares. Los grupos alquilo inferior preferidos son grupos con 2-4 átomos de carbono.

15 **[0017]** El término "cicloalquilo" denota un grupo carbocíclico saturado, que contiene 3-6 átomos de carbono.

[0018] El término "halógeno" denota cloro, yodo, flúor y bromo.

20 **[0019]** "Haloalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo como se define aquí en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se sustituye con un grupo halo. El término "haloalquilo" se refiere específicamente a monohaloalquilos, dihaloalquilos, trihaloalquilos, etc. hasta perhaloalquilos. Los grupos halo que sustituyen un haloalquilo pueden ser iguales, o pueden ser diferentes. Por ejemplo, la expresión "(C₁-C₂) haloalquilo" incluye 1-fluorometilo, 1-fluoro-2-cloroetilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, perfluoroetilo, etc.

25 **[0020]** "Haloalquiloxi", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo de la fórmula -O-haloalquilo, en donde haloalquilo es como se define aquí.

30 **[0021]** El término "alcoxi inferior" denota un grupo en donde los residuos alquilo son como se ha definido anteriormente, y que está unido mediante un átomo de oxígeno.

35 **[0022]** El término "cinco o seis miembros heterociclo aromático o no aromático" denota el grupo siguiente: grupos heterocíclicos aromáticos son, por ejemplo pirrol-1-ilo, tetrazolilo, imidazol-1 o 2-ilo, pirazol-1-ilo, piridina-1,2,3 o 4-ilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tienilo o furilo; Los grupos heterocíclicos no aromáticos son, por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolina-1,1-dioxo o tiomorfolina-1-oxo.

40 **[0023]** El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

[0024] "Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto de la invención.

45 **[0025]** "Grupo protector" se refiere a un grupo de átomos que, cuando está unido a un grupo funcional reactivo en una molécula, máscara, reduce o previene la reactividad del grupo funcional. Típicamente, un grupo protector puede eliminarse selectivamente según se desee durante el curso de una síntesis. Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3ª edición, 1999, John Wiley & Sons, NY y Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no están limitados a, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), *tert*-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsililo-etanosulfonilo ("SES"), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilo-metiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitroveratriloxicarbonilo ("Nvoc") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos en los que el grupo hidroxilo está acilado (por ejemplo, ésteres metílicos y etílicos, grupos acetato o propionato o ésteres de glicol) o alquilados tales como éteres bencilo y tritílico, así como éteres alquílicos, éteres de tetrahidropiraniilo, éteres de trialkilsililo (por ejemplo, grupos TMS o TIPPS) y éteres de alilo.

60 **[0026]** "Profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto activo (fármaco) que experimenta una transformación en las condiciones de uso, tales como dentro del cuerpo, para liberar un fármaco activo. Los profármacos son frecuentemente, pero no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco activo. El profármaco y el fármaco activo pueden tener la misma o diferente potencia farmacológica, selectividad o especificidad, o una funcionalidad farmacológica diferente. Los profármacos se obtienen generalmente enmascarando un grupo funcional en el fármaco que se cree que es en parte necesario para la actividad con un progrupo (definido a continuación) para formar una promoción o "progrupo" que experimenta una transformación, como escisión, en las condiciones de uso especificadas. para liberar el grupo funcional y, por lo tanto, el fármaco activo. La escisión del fragmento puede proceder de forma espontánea, como por ejemplo a través de una reacción

de hidrólisis, o puede ser catalizada o inducida por otro agente, como por una enzima, por luz, por ácido o por un cambio o exposición a un parámetro físico o ambiental, como un cambio de temperatura o combinación de los mismos. El agente puede ser endógeno a las condiciones de uso, tal como una enzima presente en, o secretada por, las células a las que se administra el profármaco o las condiciones ácidas del estómago, o puede suministrarse exógenamente.

[0027] Una amplia variedad de progrupos adecuados para enmascarar grupos funcionales en los compuestos activos para producir profármacos son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un grupo funcional hidroxilo se puede enmascarar como un proresto de sulfonato, éster o carbonato, que se puede hidrolizar *in vitro* para proporcionar el grupo hidroxilo. Un grupo funcional amino se puede enmascarar como un proresto de amida, imina, fosfinilo, fosfonilo, fosforilo o sulfenilo, que se puede hidrolizar *in vivo* para proporcionar el grupo amino. Un grupo carboxilo se puede enmascarar como un éster (que incluye ésteres de sililo y tioésteres), un promotor de amida o hidrazida, que se puede hidrolizar *in vivo* para proporcionar el grupo carboxilo. Otros ejemplos específicos de progrupos adecuados y sus respectivas promociones serán evidentes para los expertos en la técnica.

[0028] "Progrupo" se refiere a un tipo de grupo protector que, cuando se utiliza para enmascarar un grupo funcional dentro de un fármaco activo, convierte el fármaco en un profármaco. Los progrupos generalmente se unen al grupo funcional del fármaco mediante enlaces que se pueden escindir en condiciones de uso específicas. En la presente invención, el progrupo se une mediante un carbamato, un ditiocarbamato, una urea o un enlace de tiourea al átomo de oxígeno.

[0029] El término "psicótico" tal como se utiliza aquí se refiere a una condición psiquiátrica en su sentido más amplio, incluyendo alucinaciones, una pérdida de los límites del ego, un deterioro bruto en las pruebas de la realidad, el deterioro de la capacidad para satisfacer las demandas ordinarias de la vida, delirios, cualquier alucinación prominente, habla desorganizada, o comportamiento desorganizado o catatónico, y similares.

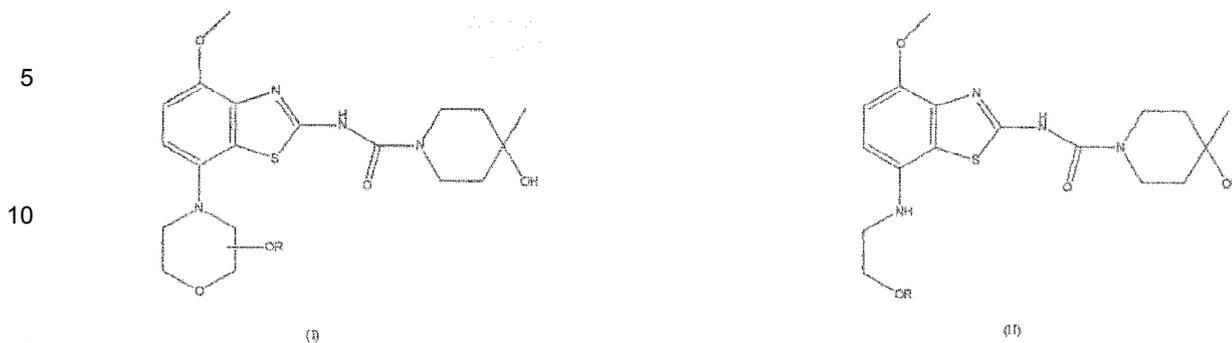
[0030] El término "psicosis" se refiere a un síntoma psiquiátrico, condición o síndrome en su sentido más amplio, y puede referirse a un síntoma asociado con una condición médica general, un estado de enfermedad u otra condición, como un efecto secundario de abuso de drogas (un trastorno inducido por sustancias) o como un efecto secundario de un medicamento. La psicosis incluye un trastorno o condición mental que causa una gran distorsión o desorganización de la capacidad mental, la respuesta afectiva y la capacidad de reconocer la realidad, comunicarse y relacionarse con otros hasta el punto de interferir con su capacidad para hacer frente a las demandas cotidianas.

[0031] Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" abarca mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase de mamíferos: humanos, primates no humanos tales como chimpancés y otros simios y especies de monos; animales de granja tales como ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores, tales como ratas, ratones y conejillos de Indias, y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, aves, peces y similares. El término no denota una edad o género en particular.

[0032] Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" se usan indistintamente y pretenden indicar una postergación de desarrollo de una enfermedad y/o una reducción en la gravedad de tales síntomas que se desarrollarán o se espera que se desarrollarán, donde la enfermedad se asocia con el funcionamiento de un receptor de adenosina. Los términos incluyen además la mejora de los síntomas existentes, la prevención de síntomas adicionales y la mejora o prevención de las causas metabólicas subyacentes de los síntomas.

[0033] Los compuestos de la presente invención se pueden usar para inhibir o reducir la actividad del receptor A_{2A} . En estos contextos, la inhibición y reducción de la actividad del receptor A_{2A} se refiere a un nivel más bajo de la actividad medida en relación con un experimento de control en el que las células o los sujetos no se tratan con el compuesto de ensayo. En aspectos particulares, la inhibición o reducción en la actividad medida es al menos una reducción o inhibición del 10%. Un experto en la materia apreciará que la reducción o inhibición de la actividad medida de al menos el 20%, 50%, 75%, 90% o 100%, o cualquier número intermedio, puede ser preferible para aplicaciones particulares. Los Compuestos

[0034] Como se describe en el Resumen, la presente descripción proporciona un resto de benzotiazoleína que contiene compuestos y sus profármacos, tales como los diversos compuestos de benzotiazoleína descritos en la patente de EE.UU. N^o 6.521.754 y 7.368.446, EP 1 303 272, EP 1 753 760, y n^o de serie de solicitud de EE.UU. 11/930.717 presentada el 31 de octubre de 2007 (documento US2008/0125419). En particular, los compuestos son de fórmula I en la que R es H, y sus sales farmacéuticamente utilizables:



También se describen en el presente documento compuestos de fórmula II donde R puede ser H o un progrupo, R^P . El progrupo R^P puede unirse covalentemente a través de un carbamato, un tiocarbamato, un ditiocarbamato, una urea o un enlace de tiourea al átomo de oxígeno. Los compuestos y composiciones se pueden usar en métodos para la inhibición del receptor A_{2A} .

[0035] La naturaleza del progrupo puede variar, y dependerá de, entre otros factores, la solubilidad en agua deseada del profármaco, su modo de administración deseada y/o su mecanismo previsto o sitio de metabolismo para el compuesto activo de benzotiazoleína. Por ejemplo, se pueden usar grupos lipófilos para disminuir la solubilidad en agua y se pueden usar grupos hidrófilos para aumentar la solubilidad en agua. De esta forma, se pueden obtener profármacos específicamente diseñados para los modos de administración seleccionados. El progrupo también puede diseñarse para impartir al profármaco otras propiedades, tales como, por ejemplo, absorción intestinal pasiva mejorada, absorción intestinal mediada por transporte mejorada, protección contra metabolismo rápido (profármacos de liberación lenta), administración selectiva de tejido, enriquecimiento pasivo en tejidos diana, transportadores específicos de objetivo, transporte al sistema nervioso central (SNC), prevención o minimización de toxicidad, etc. Son bien conocidos grupos capaces de impartir profármacos con estas características, y se describen, por ejemplo, en Etmayer et al. Alabama. (2004) J. Med. Chem. 47: 2393-2404. Todos los diversos grupos descritos en estas referencias pueden utilizarse en los profármacos descritos en este documento.

[0036] La idoneidad de cualquier progrupo particular para un modo de administración deseado se puede confirmar en ensayos bioquímicos. Por ejemplo, si un profármaco debe administrarse por inyección en un tejido u órgano particular, y se conocen las identidades de las diversas enzimas expresadas en el tejido u órgano, el profármaco específico puede analizarse para determinar el metabolismo. En ensayos bioquímicos con la(s) enzima(s) aislada(s). Alternativamente, el profármaco particular se puede analizar para determinar el metabolismo en el compuesto de benzotiazolina con extractos de tejidos y/u órganos. El uso de extractos de tejidos y/u órganos puede ser de particular conveniencia cuando se desconoce la(s) identidad(es) de las enzimas expresadas en los tejidos u órganos diana, o en casos cuando las enzimas aisladas no están disponibles convenientemente. Los artesanos expertos podrán seleccionar fácilmente progrupos que tengan propiedades metabólicas (como la cinética) adecuadas para aplicaciones particulares usando tales pruebas *in vitro*. Los profármacos específicos también podrían analizarse para determinar el metabolismo adecuado en modelos animales *in vitro*.

[0037] Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de fórmula I son ligandos del receptor de adenosina.

[0038] La presente invención, por lo tanto, proporciona el uso de compuestos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades, relacionadas con el receptor de adenosina A_2 , su fabricación, medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y su producción, así como el uso de compuestos de fórmula I en el control o prevención de enfermedades basadas en la modulación del sistema de adenosina, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la neuroprotección, la esquizofrenia, la ansiedad, el dolor, los déficits respiratorios, la depresión, el asma, las respuestas alérgicas, la hipoxia, la isquemia, las convulsiones y el abuso de sustancias. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles como sedantes, relajantes musculares, antipsicóticos, antiepilépticos, anticonvulsivos y agentes protectores cardiacos. Las indicaciones más preferidas de acuerdo con la presente invención son aquellas que se basan en la actividad antagonista del receptor A_{2A} y que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo, el tratamiento o prevención de ciertos trastornos de la cognición, trastornos del sueño, trastornos de ansiedad especialmente generalizado, trastorno de ansiedad (TAG), trastorno de pánico, trastorno bipolar, también conocido como depresión maníaca o trastorno maníaco-depresivo, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de estrés postraumático (TEPT), trastorno de estrés agudo, fobia social, fobias simples, trastorno disfórico premenstrual (TDPM), trastorno de ansiedad social (TAS), trastorno depresivo mayor (TDM), depresión posnatal, distimia, depresión asociada con la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o psicosis, neuroprotección y enfermedad de Parkinson, así como THDA y diabetes

mellitus. Los compuestos de fórmula I pueden usarse para el tratamiento o prevención de adicciones, como adicción a la cocaína, adicción a la nicotina, adicción a la cocaína, adicción al alcohol y las anfetaminas y otras dependencias químicas, así como trastornos del movimiento como el síndrome extrapiramidal, trastornos Tic y síndrome de pierna inquieta (SPI).

5 **[0039]** Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen valiosas propiedades farmacológicas. Específicamente, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención pueden ser ligandos del receptor de adenosina y poseen una alta afinidad hacia el receptor A_{2A} de adenosina.

10 Métodos de Síntesis

[0040] Los compuestos de la invención comprenden un resto de benzotiazoleína, como se describe anteriormente. Los compuestos se pueden obtener a partir de fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI), Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO), o Maybridge (Cornualles, Inglaterra), o los compuestos se pueden sintetizar. Los compuestos de la presente invención y otros compuestos relacionados que tienen subtitulantes diferentes identificados mediante cualquiera de los métodos descritos anteriormente pueden sintetizarse usando técnicas y materiales conocidos por los expertos en la técnica, tales como los descritos, por ejemplo, en marzo, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4ª Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 3ª Ed., Vols. A y B (Plenum 1992), y Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 2ª Ed. (Wiley 1991). Los materiales de partida útiles para preparar compuestos de la invención y sus productos intermedios están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos sintéticos bien conocidos (véase, por ejemplo, Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996); "Beilstein Handbook of Organic Chemistry", Instituto Beilstein de Química Orgánica, Fráncfort, Alemania; Feiser et al., "Reagents for Organic Synthesis", Volúmenes 1-21, Wiley Interscience; Trost et al., "Comprehensive Organic Synthesis", Pergamon Press, 1991; "Theilheimer's Synthetic Methods of Organic Chemistry", Volúmenes 1-45, Karger, 1991; March, "Advanced Organic Chemistry", Wiley Interscience, 1991; Larock "Comprehensive Organic Transformations," VCH Publishers, 1989; Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis", 3ª edición, John Wiley & Sons, 1995).

30 **[0041]** Otros métodos para la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento y/o materiales de partida se describen bien en la técnica o serán fácilmente evidentes para el experto en la materia. Se pueden encontrar alternativas a los reactivos y/o grupos protectores en las referencias proporcionadas anteriormente y en otros compendios bien conocidos por los expertos en la técnica. Se pueden encontrar orientaciones para seleccionar grupos protectores adecuados, por ejemplo, en Greene & Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 1999. Por consiguiente, los métodos sintéticos y la estrategia presentados en este documento son ilustrativos en lugar de exhaustivos.

[0042] Todos los compuestos pueden ser investigados de acuerdo con la prueba dada a continuación.

40 Ensayo del receptor A_{2A} de adenosina humana

[0043] El ensayo de receptor A_{2A} de adenosina humana se expresa de forma recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO) utilizando el sistema de expresión de virus del bosque de Semliki. Las células se cosechan, se lavan dos veces por centrifugación, se homogeneizan y de nuevo se lavan por centrifugación. El sedimento de membrana lavado final se suspende en un tampón Tris (50 mM) que contiene NaCl 120 mM, KCl 5 mM, $CaCl_2$ 2 mM y $MgCl_2$ 10 mM (pH 7,4) (tampón A). El ensayo de unión [3H]-SCH-58261 (Dionisotti et al., 1997, Br J Pharmacol 121, 353; 1 nM) se lleva a cabo en placas de 96 pocillos en presencia de 2,5 μ g de proteína de membrana, 0,5 mg de granos SPA Y Si-poli-1-lisina y 0,1 U de deaminasa de adenosina en un volumen final de 200 μ l de tampón A. La unión no específica se define usando congénere de amina de xantina (XAC; 2 μ M). Los compuestos se prueban a 10 concentraciones de 10 μ M-0,3 nM. Todos los ensayos se realizan por duplicado y se repiten al menos dos veces. Las placas de ensayo se incuban durante 1 hora a temperatura ambiente antes de la centrifugación y luego se determina el ligando unido usando un contador de centelleo Packard Topcount. Los valores de Cl_{50} se calculan usando un programa de ajuste de curva no lineal y los valores K_i calculados usando la ecuación de Cheng-Prussoff.

55 **[0044]** de acuerdo con la invención, se espera que los compuestos de fórmula I tienen una alta afinidad hacia el receptor A_{2A} .

Usos y administración

60 **[0045]** Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I y la fórmula la se pueden utilizar como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede, sin embargo, efectuarse también por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones de inyección.

5 [0046] Los compuestos de fórmula I y la fórmula la se pueden procesar con vehículos farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos para la producción de preparaciones farmacéuticas. Lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares pueden usarse, por ejemplo, como tales vehículos para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Vehículos adecuados para cápsulas de gelatina
10 blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, no se requieren portadores en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Los vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles líquidos o semilíquidos y similares.

15 [0047] Las preparaciones farmacéuticas pueden, además, contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

20 [0048] Los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo terapéuticamente inerte también son objeto de la presente invención, como es un proceso para su producción, que comprende llevar uno o más compuestos de fórmula I y/o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más de otras sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos inertes terapéuticamente.

25 [0049] De acuerdo con la invención los compuestos de fórmula I así como sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el control o prevención de enfermedades basadas en la actividad antagonista del receptor de adenosina, tal como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, neuroprotección, esquizofrenia, ansiedad, dolor, déficits respiratorios, depresión, asma, respuestas alérgicas, hipoxia, isquemia, convulsiones, abuso de sustancias, trastornos del sueño y trastornos de la cognición. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles como sedantes, relajantes musculares, antipsicóticos, antiepilépticos, anticonvulsivos y agentes cardioprotectores y para la producción de medicamentos correspondientes.

30 [0050] Las indicaciones más preferidas de acuerdo con la presente invención son aquellas que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de ciertos trastornos depresivos, neuroprotección, enfermedad de Parkinson, trastornos del sueño, deterioro cognitivo y trastornos de motor.

35 [0051] La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, por supuesto, tendrá que ser ajustada a los requerimientos individuales en cada caso particular. En el caso de administración oral, la dosificación para adultos puede variar de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg por día de un compuesto de fórmula I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosificación diaria puede administrarse como dosis única o en dosis divididas y, además, el límite superior también puede excederse cuando se encuentre que está indicado.

40 Tratamiento o prevención del abuso de sustancias

45 [0052] En un aspecto de la invención, los compuestos de fórmula I pueden usarse para el tratamiento o la prevención del abuso de sustancias, y para la modulación de los síntomas de abstinencia. Los síntomas de abstinencia pueden surgir con la reducción de cualquiera de una variedad de sustancias. Por ejemplo, el uso discontinuo de productos de tabaco, todos los cuales contienen nicotina, generalmente resulta en el inicio de las condiciones de abstinencia de nicotina. Los individuos a menudo sufren los síntomas de la abstinencia de nicotina como consecuencia del uso discontinuo de tabaco en cualquier forma, que incluye, entre otros, fumar cigarrillos, cigarros o tabaco para pipa, o la ingestión oral o intranasal de tabaco o tabaco de mascar. Tal tabaco oral o intranasal incluye, pero no se limita al tabaco y al tabaco de mascar. El cese del uso de nicotina o la reducción en la cantidad de uso de nicotina, a menudo se sigue dentro de las 24 horas por síntomas que incluyen un estado de ánimo depresivo y disfórico; aturdimiento; insomnio; irritabilidad, frustración o enojo; ansiedad; temblor nervioso; dificultad para concentrarse; inquietud; disminución del ritmo cardíaco; aumento de apetito o aumento de peso; y el ansia de tabaco o nicotina. Estos síntomas a menudo causan angustia o deterioro clínicamente significativo en áreas sociales, ocupacionales u otras áreas importantes de funcionamiento. Los métodos descritos en este documento se pueden usar para aliviar uno o más síntomas atribuidos a la abstinencia de nicotina cuando tales síntomas no se deben a una afección médica general y no se explican mejor por otro trastorno médico. El presente método también es útil para aquellos que han reemplazado, o han reemplazado parcialmente, su uso de tabaco con el uso de terapia de reemplazo de nicotina. Por lo tanto, se puede ayudar a estos pacientes a reducir e incluso eliminar por completo su dependencia de la nicotina en todas sus formas.

60 [0053] La interrupción o reducción de la administración de un opioide, típicamente auto-administración, a través de inyección o por vía oral, a través de fumar o ingestión intranasal, a menudo resulta en la presencia de una condición de la abstinencia de opiáceos característica. Esta condición de abstinencia también puede precipitarse mediante la administración de un antagonista opioide tal como naloxona o naltrexona después del uso de opioides. La abstinencia de opioides se caracteriza por síntomas que generalmente son opuestos a los efectos del agonista

opioide. Estos síntomas de abstinencia pueden incluir ansiedad; inquietud; dolores musculares, a menudo en la espalda y las piernas; ansia de opiáceos; irritabilidad y sensibilidad aumentada al dolor; humor disfórico; náuseas o vómitos; lagrimeo; rinorrea; dilatación papilar; piloerección; transpiración; diarrea; bostezar; fiebre; e insomnio cuando la dependencia está en los opiáceos de acción corta, como la heroína, los síntomas de abstinencia generalmente ocurren dentro de las 6-24 horas posteriores a la última dosis, mientras que con los opiáceos de acción más prolongada, como la metadona, los síntomas pueden tardar de 2 a 4 días en aparecer. Estos síntomas a menudo causan angustia o deterioro clínicamente significativo en áreas sociales, ocupacionales u otras áreas importantes de funcionamiento. Los métodos descritos en este documento pueden usarse para aliviar uno o más síntomas atribuidos a la extracción de opiáceos cuando tales síntomas no se deben a una afección médica general y no se explican mejor por otro trastorno médico.

[0054] La interrupción o reducción en el uso de etanol (por ejemplo, etanol que contiene bebidas) da como resultado la aparición de condiciones de abstinencia de etanol. Las condiciones de abstinencia de etanol se caracterizan por síntomas que comienzan cuando las concentraciones de etanol en sangre disminuyen drásticamente, dentro de las 4 a 12 horas después de que el uso de etanol se ha detenido o reducido. Estos síntomas de abstinencia de etanol incluyen antojo de etanol; hiperactividad autonómica (como sudoración o frecuencia del pulso mayor que 100); temblor de manos; insomnio; náusea; vómitos; alucinaciones o ilusiones transitorias visuales, táctiles o auditivas; agitación psicomotora; ansiedad; y ataques de gran mal. Estos síntomas a menudo causan angustia o deterioro clínicamente significativo en áreas sociales, ocupacionales u otras áreas importantes de funcionamiento. Los métodos descritos en este documento se pueden usar para aliviar uno o más síntomas atribuidos a la extracción de etanol cuando tales síntomas no se deben a una afección médica general y no se explican mejor por otro trastorno médico.

[0055] El abuso de cocaína y dependencia pueden causar síntomas cognitivos, conductuales y fisiológicos. Los síntomas del abuso y la dependencia de la cocaína pueden incluir diversos grados de trastorno por déficit de atención con hiperactividad y euforia; aumento de energía, emoción y sociabilidad; menos hambre y fatiga; una marcada sensación de fortaleza física y mental; disforia; disminución de la sensación de dolor; y antojo de cocaína. Los efectos respiratorios incluyen síntomas como bronquitis, dificultad para respirar y dolor en el pecho, y los efectos cardiovasculares incluyen síntomas como palpitaciones, arritmias, miocardiopatía y ataques cardíacos. Los síntomas también incluyen dilatación de las pupilas, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, vértigo, ansiedad, mareos, psicosis y confusión. La administración de cocaína a través de la inhalación puede provocar efectos en los oídos, la nariz y la garganta, incluyendo irritación nasal, encostramiento nasal, hemorragias nasales recurrentes, congestión nasal y dolor facial. En algunas realizaciones, los compuestos de tratamiento de fórmula I reducen al menos un síntoma de abuso y dependencia de cocaína en un paciente. En algunas realizaciones, el tratamiento con nepicstat aumenta al menos un síntoma subjetivo negativo del abuso y la dependencia de la cocaína.

[0056] Los síntomas de abstinencia de cocaína pueden incluir fatiga, falta de placer, depresión, irritabilidad, trastornos del sueño, aumento del apetito, retraso psicomotor, agitación, sospecha extrema y antojo de cocaína. En algunas realizaciones, los compuestos de tratamiento de fórmula I reducen al menos un síntoma de abstinencia de cocaína.

[0057] La dependencia de sustancias se puede caracterizar por las fases: adquisición, mantenimiento, extinción y recaída. Como se usa en el presente documento, el término "adquisición" se refiere a una fase de dependencia de sustancias en la que un paciente inicia y adquiere dependencia de la sustancia. En algunas realizaciones, los compuestos de tratamiento de fórmula I inhiben el desarrollo de la fase de adquisición en un paciente. En algunas realizaciones, los compuestos del tratamiento de fórmula I de la fase de adquisición reducen al menos uno de la cantidad o frecuencia de uso de sustancia por un paciente. En algunas realizaciones, los compuestos de tratamiento de fórmula I de la fase de adquisición reducen al menos un síntoma DSM-IV de abuso de sustancias y dependencia en un paciente. En algunas realizaciones, los compuestos del tratamiento de fórmula I de la fase de adquisición reducen al menos un síntoma de abuso y dependencia de sustancias que incluyen a modo de ejemplo y sin limitación al menos uno de euforia, apatía, irritabilidad, imprudencia, juicio deficiente, compulsión, agresión, enojo, anhelo por la sustancia de la que se abusa o de la que depende, y trastornos del estado de ánimo. En algunas realizaciones, el tratamiento con compuestos de fórmula I reduce el ansia de sustancia inducida por un evento estresante en un paciente durante la fase de adquisición.

[0058] El "mantenimiento" se refiere a una fase de la dependencia de sustancias en la que no es la administración estable o uso de la sustancia por un paciente. En algunas realizaciones, una varianza del 10% en al menos una de la cantidad y frecuencia del uso de sustancias por un paciente se considera un comportamiento estable. En algunas realizaciones, los compuestos de tratamiento de fórmula I de la fase de mantenimiento reducen al menos una de la cantidad y frecuencia de uso de sustancia por un paciente. En algunas realizaciones, los compuestos de tratamiento de fórmula I de la fase de mantenimiento reducen al menos un síntoma DSM-IV de abuso de sustancias y dependencia en un paciente. En algunas realizaciones, los compuestos del tratamiento de fórmula I de la fase de mantenimiento reducen al menos un síntoma de abuso y dependencia de sustancias que incluye a modo de ejemplo y sin limitación al menos uno de euforia, apatía, irritabilidad, imprudencia, falta de juicio, compulsión, agresión, enojo, anhelo por la sustancia que se abusa o de la que depende, y trastornos del estado de ánimo. En algunas realizaciones, el tratamiento con compuestos de fórmula I reduce el ansia de sustancia inducida por un evento

estresante en un paciente durante la fase de mantenimiento.

5 **[0059]** La "extinción" se refiere a una fase de la dependencia de sustancias en la que la sustancia no se proporciona a un paciente o un paciente se abstiene del uso de la sustancia. En algunas realizaciones, la dependencia de la sustancia se extingue o se reduce en la fase de extinción. En algunas realizaciones, al menos un síntoma de retirada ocurre en la fase de extinción. En algunas realizaciones, los compuestos de tratamiento de fórmula I promueven el desarrollo de la fase de extinción en un paciente. En algunas realizaciones, los compuestos de tratamiento de fórmula I de la fase de extinción reducen al menos un síntoma DSM-IV de abuso de sustancias y dependencia en un paciente. En algunas realizaciones, los compuestos de tratamiento de fórmula I durante la fase de extinción reducen al menos un síntoma de abuso y dependencia de sustancias que incluye a modo de ejemplo y sin limitación al menos uno de euforia, apatía, irritabilidad, imprudencia, falta de juicio, compulsión, agresión., enojo, anhelo por la sustancia de la que se abusa o de la que depende, y trastornos del estado de ánimo. En algunas realizaciones, los compuestos del tratamiento de fórmula I reducen los síntomas de abstinencia en un paciente en la fase de extinción. En algunas realizaciones, el tratamiento con compuestos de fórmula I reduce el deseo de sustancia inducido por un evento estresante en un paciente en la fase de extinción.

20 **[0060]** "Recaída" se refiere a la recurrencia de al menos un síntoma de abuso o dependencia de sustancias después de un período de abstinencia en un paciente. En algunas realizaciones, la recaída ocurre al final de la remisión. En algunas realizaciones, un paciente se ha sometido a un entrenamiento de extinción antes de la recaída. En algunas realizaciones, la recaída se produce después del cebado del fármaco, el estrés o la exposición a una señal o estimulación relacionada con el entorno que se asociaba previamente con el uso de sustancias. En algunas realizaciones, los compuestos de tratamiento de fórmula I reducen la frecuencia de recaída en un paciente. En algunas realizaciones, los compuestos de tratamiento de fórmula I de la fase de recaída reducen al menos un síntoma DSM-IV de abuso de sustancias y dependencia en un paciente. En algunas realizaciones, los compuestos del tratamiento de fórmula I de la fase de recaída reducen al menos un síntoma de abuso de sustancias y dependencia que incluye a modo de ejemplo y sin limitación al menos uno de euforia, apatía, irritabilidad, imprudencia, juicio deficiente, compulsión, agresión., enojo, anhelo por la sustancia de la que se abusa o de la que depende, y trastornos del estado de ánimo. En algunas realizaciones, los compuestos de tratamiento de fórmula I reducen los síntomas de abstinencia en un paciente durante la fase de recaída. En algunas realizaciones, el tratamiento con compuestos de fórmula I reduce el ansia de sustancia inducida por un evento estresante en un paciente durante la fase de recaída.

35 **[0061]** El tratamiento del abuso de sustancias, la dependencia y la abstinencia se puede llevar a cabo por etapas. En algunas realizaciones, se prefiere un período inicial de abstinencia del uso de sustancias antes de la inducción del tratamiento con compuestos de fórmula I en un paciente. En algunas realizaciones, se administra una baja dosis inicial de compuestos de fórmula I a un paciente. En algunas realizaciones, la cantidad de compuestos de fórmula I administrados a un paciente se aumenta hasta que se observa una respuesta terapéutica deseada. En algunas realizaciones, la cantidad de compuestos de fórmula I se incrementa para determinar la dosis óptima para tratar la afección mientras que se minimizan los síntomas, los efectos secundarios y los antojos de la sustancia en un paciente.

40 **[0062]** En algunas realizaciones, los compuestos de tratamiento de fórmula I promueven la remisión. En algunas realizaciones, la dosis de compuestos de fórmula I no cambia o disminuye gradualmente después de que se alcanza la remisión en un paciente.

45 **[0063]** Se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar a un paciente que padece o es susceptible de al menos un síntoma de abuso, dependencia o retirada de al menos una sustancia. Los métodos incluyen administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de compuestos de fórmula I. En algunas realizaciones, la al menos una sustancia se selecciona de una droga de abuso y una medicación. En algunas realizaciones, la droga de abuso se selecciona de un agente psicoestimulante, un opioide, un alucinógeno, un inhalante, un sedante, un tranquilizante, un hipnótico, un ansiolítico y una sustancia ilícita. En algunas realizaciones, el agente psicoestimulante es un derivado de beta-fenilisopropilamina. En algunas realizaciones, el derivado de beta-fenilisopropilamina se selecciona de anfetamina, dextroanfetamina y metanfetamina. En algunas realizaciones, el agente psicoestimulante se selecciona de éxtasis, fenmetrazina, metilfenidato, dietilpropion, pemolina, mazindol, (-) cationa y fenfluramina. En algunas realizaciones, el opioide se selecciona de Lortab, Tramadol, heroína, metadona, hidrocodona y oxicodona. En algunas realizaciones, el alucinógeno se selecciona de psilocibina, un hongo alucinógeno, dietilamida de ácido lisérgico (LSD), fenciclidina (PCP) y ketamina. En algunas realizaciones, el inhalante se selecciona de benceno, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, etilbenceno, fluorobenceno, o-difluorobenceno, 1,3,5-trifluorobenceno, 1,2,4-trifluorobenceno, pentafluorotolueno, pentafluorobenceno y perfluorobenceno. En algunas realizaciones, el medicamento se selecciona de un anestésico, un analgésico, un agente anticolinérgico, un antihistamínico, un relajante muscular, un medicamento antiinflamatorio no esteroideo, un medicamento sin receta y un medicamento antidepresivo. En algunas realizaciones, la droga de abuso es cocaína, alcohol, cafeína, opio, cannabinoide, cannabis, benzodiazapina, carisprodol, tabaco, nicotina, Vicodin, Lorcet, Percocet, Percodan y Tylox. En algunas realizaciones, el fármaco de abuso es cocaína y los compuestos de fórmula I reducen al menos un síntoma de abuso y dependencia de cocaína en el paciente seleccionado de trastorno de hiperactividad con déficit de atención; euforia; aumento de energía, emoción y sociabilidad; menos hambre y fatiga;

una marcada sensación de fortaleza física y mental; disminución de la sensación de dolor; bronquitis; dificultad para respirar; dolor de pecho; palpitaciones del corazón; arritmia; cardiomiopatía; ataque al corazón; pupilas dilatadas; náusea; vómitos; dolor de cabeza; vértigo; mareo; ansiedad; la pitocosis; confusión; irritación nasal; encostramiento nasal; hemorragias nasales recurrentes; congestión nasal; dolor facial; disforia; y antojo de cocaína.

5 **[0064]** En algunas realizaciones, la droga de abuso es la cocaína y los compuestos de fórmula I aumentan al menos un síntoma subjetivo negativo del abuso de cocaína y dependencia. En algunas realizaciones, la droga de abuso es cocaína y los compuestos de fórmula I reducen al menos un síntoma de extracción de cocaína seleccionado de la fatiga, falta de placer, depresión, irritabilidad, trastornos del sueño, aumento del apetito, retraso psicomotor, agitación, sospecha extrema y antojo de cocaína. En algunas realizaciones, los compuestos de tratamiento de
10 fórmula I mejoran la puntuación del paciente en al menos una de las escalas de calificación del trastorno por déficit de atención con hiperactividad IV (THDA-IV), la Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D), la Escala de Ansiedad Hamlin (HAM-A), el inventario de Depresión de Beck (BDI), la escala de apatía del Inventario Neuropsiquiátrico y una escala de calificación de la función cognitiva. En algunas realizaciones, la escala de calificación de la función
15 cognitiva se selecciona de Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R), Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R), Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT, Ensayos I-VII), Rey Complex Figure Test (RCFT), y el Trail Making Test (TMT, Partes A y B).

[0065] En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I reducen en el paciente al menos una de la cantidad y la frecuencia de uso de sustancias por el paciente. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I reducen en el paciente al menos un síntoma de abuso, dependencia o retirada de la al menos una sustancia. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I reducen al menos un síntoma de abuso de sustancias en el paciente seleccionado entre el uso recurrente de sustancias que da como resultado un incumplimiento de las principales obligaciones de rol en el trabajo, la escuela o el hogar; uso recurrente de sustancias en situaciones en las que es físicamente peligroso; problemas legales recurrentes relacionados con sustancias; y el uso continuado de sustancias a pesar de tener problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes causados o exacerbados por los efectos de la sustancia. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I reducen al menos un síntoma de dependencia de sustancias en el paciente seleccionado de tolerancia; retirada; la sustancia a menudo se toma en cantidades mayores o durante un período más largo que el previsto; hay un deseo persistente y/o esfuerzos infructuosos para reducir o controlar el uso de sustancias; se gasta una gran cantidad de tiempo en al menos una de las actividades para obtener la sustancia, usar la sustancia y recuperarse de sus efectos; al menos una de las actividades sociales, ocupacionales y recreativas importantes se abandona y/o se reduce debido al uso de sustancias; y el uso de sustancias se continúa a pesar de tener conocimiento de un problema físico y/o psicológico persistente y/o recurrente que probablemente haya sido causado o exacerbado por la sustancia.

[0066] En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I promueven la remisión en el paciente. En algunas realizaciones, la remisión se caracteriza por al menos uno de remisión completa temprana, remisión parcial temprana, remisión completa sostenida y remisión parcial sostenida. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I prolongan un período de remisión en el paciente. En algunas realizaciones, los métodos incluyen además el tratamiento con al menos uno de gestión de contingencia y terapia cognitivo-conductual.

[0067] En algunas realizaciones, los métodos incluyen además la co-administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente seleccionado de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI), un inhibidor de la serotonina-norepinefrina (SNRI), un inhibidor de la recaptación de norepinefrina (IRN), un inhibidor de la recaptación de norepinefrina-dopamina (NDRI), un antagonista de la serotonina 5-hidroxitriptamina1A (5HT1A), un inhibidor de la dopamina β-hidroxilasa, un antagonista del receptor de adenosina, un antagonista del receptor de adenosina A2A, un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO). un inhibidor de la monoaminoxidasa B, un bloqueador de los canales de sodio, un bloqueador de los canales de calcio, un antagonista del receptor alfa adrenérgico central y periférico, un agonista alfa adrenérgico central, un antagonista del receptor beta adrenérgico central o periférico, un antagonista del receptor NK-1, una corticotropina antagonista del factor liberador (CRF), un antidepresivo/antipsicótico atípico, un tricíclico, un anticonvulsivo, un antagonista del glutamato, un ácido gamma-aminobutírico (GABA) agonista, un inhibidor enzimático del metabolismo GABA, un activador de la síntesis GABA, un agonista dopaminérgico D2 parcial, un inhibidor enzimático del metabolismo de la dopamina, un inhibidor de la catecola-O-metiltransferasa, un antagonista del receptor opioide, un estabilizador del humor, un agonista de dopamina indirecto, un agonista de 5HT1 parcial, un antagonista de serotonina 5HT2, un opioide, un inhibidor de carboxilasa, un agonista opioide parcial, un agonista nicotínico parcial y un inhalante.

[0068] En algunas realizaciones, al menos otro agente es un SSRI seleccionado de paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, y fluoxetina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un IRSN seleccionado de duloxetina, mirtazapina y una venlafaxina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un NRI seleccionado de bupropion y atomoxetina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el bupropión NDRI. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el inhibidor de dopamina β-hidroxilasa disulfiram. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el antagonista del receptor de adenosina A2A istradefilina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un bloqueador de canales de sodio seleccionado entre lamotrigina, carbamazepina, oxcarbazepina y valproato. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un bloqueador del canal de calcio seleccionado de nimodopona, lamotrigina y carbamazepina. En algunas realizaciones, el al menos

otro agente es el antagonista del receptor alfa adrenérgico central y periférico prazosina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el agonista alfa adrenérgico central clonidina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el antagonista del receptor betaadrenérgico central o periférico propranolol. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un antidepresivo/antipsicótico atípico seleccionado entre bupropión, olanzepina, risperidona y quetiapina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un tricíclico seleccionado entre amitriptilina, amoxapina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, protriptilina y trimipramina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un anticonvulsivo seleccionado entre fenitoína, lamotrigina, carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, topiramato, tiagabina, vigabatrina y levetiracetam. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el antagonista de glutamato topiramato. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un agonista de GABA seleccionado de baclofeno, valproato y topiramato. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el inhibidor de la enzima del metabolismo de la dopamina carbidopa. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el agonista de dopamina D2 parcial aripiprazol. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un antagonista del receptor opioide seleccionado de naltrexona y naloxona. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un estabilizador del humor seleccionado de carbamazepina y litio. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un agonista de dopamina directo o indirecto seleccionado de dopamina, bromocriptina, pergolida, amantadina, mazindol y metilfenidato. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el agonista 5HT1 parcial de gepirona. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el antagonista de serotonina 5HT2 ritanserina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es la metadona opioide. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el agonista opioide parcial buprenorfina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el champix agonista nicotínico parcial. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un inhalante seleccionado entre benceno, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, etilbenceno, fluorobenceno, o-difluorobenceno, 1,3,5-trifluorobenceno, 1,2,4-trifluorobenceno, pentafluorotolueno, pentafluorobenceno y perfluorobenceno. En algunas realizaciones, los métodos incluyen además la coadministración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente seleccionado entre benzodiazepina, levodopa, carisprodol, modafenil, acamprosato, gamma-butirolactona, gamma-hidroxitirato, opio, psilopicbina, hongos alucinógenos., tabaco y nicotina

[0069] En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I se administran al paciente después de un período de abstinencia del uso de la sustancia por el paciente. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de compuestos de fórmula I en el paciente se determina aumentando la cantidad de compuestos de fórmula I administrados al paciente hasta que se observe una respuesta terapéutica deseada. En algunas realizaciones, la cantidad de compuestos de fórmula I se reduce gradualmente después de que se alcanza la remisión en el paciente. En algunas realizaciones, la cantidad de compuestos de fórmula I no cambia después de que se alcanza la remisión en el paciente.

[0070] También se proporcionan compuestos para uso en métodos de tratamiento de al menos una fase de la dependencia de sustancias en al menos una sustancia en un paciente. En algunas realizaciones, la al menos una fase de dependencia de sustancias se selecciona de adquisición, mantenimiento, extinción y recaída. Los métodos incluyen administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de compuestos de fórmula I. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I inhiben el desarrollo de la fase de adquisición en el paciente. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I promueven el desarrollo de la fase de extinción en el paciente. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I reducen la frecuencia de recaída en el paciente. En algunas realizaciones, la al menos una sustancia se selecciona de una droga de abuso y una medicación. En algunas realizaciones, la droga de abuso se selecciona de un agente psicoestimulante, un opioide, un alucinógeno, un inhalante, un sedante, un tranquilizante, un hipnótico, un ansiolítico y una sustancia ilícita. En algunas realizaciones, el agente psicoestimulante es un derivado de beta-fenilisopropilamina. En algunas realizaciones, el derivado de beta-fenilisopropilamina se selecciona de anfetamina, dextroanfetamina y metanfetamina. En algunas realizaciones, el agente psicoestimulante se selecciona de éxtasis, fenmetrazina, metilfenidato, dietilpropion, pemolina, mazindol, (-) cationa y fenfluramina. En algunas realizaciones, el opioide se selecciona de Lortab, Tramadol, heroína, metadona, hidrocodona y oxicodona. En algunas realizaciones, el alucinógeno se selecciona de psilocibina, un hongo alucinógeno, dietilamida del ácido lisérgico (LSD), fenciclidina (PCP) y ketamina. En algunas realizaciones, el inhalante se selecciona de benceno, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, etilbenceno, fluorobenceno, o-difluorobenceno, 1,3,5-trifluorobenceno, 1,2,4-trifluorobenceno, pentafluorotolueno., pentafluorobenceno y perfluorobenceno. En algunas realizaciones, la medicación se selecciona de un anestésico, un analgésico, un agente anticolinérgico, un antihistamínico, un relajante muscular, un medicamento antiinflamatorio no esteroideo, un medicamento de venta libre y un medicamento antidepresivo. En algunas realizaciones, la droga de abuso es alcohol, cafeína, opio, cannabinoide, cannabis, benzodiazapina, carisprodol, tabaco, nicotina, Vicodin, Lorcet, Percocet, Percodan y Tylox.

[0071] En algunas realizaciones, los compuestos de tratamiento de fórmula I mejoran una puntuación del paciente en al menos una de la ADHD-IV, HAM-D, HAM-A, BDI, escala de apatía del inventario neuropsiquiátrico, y una escala de calificación de la función cognitiva. En algunas realizaciones, la escala de calificación de la función cognitiva se selecciona de WAIS-R, WMS-R, RAVLT, Ensayos I-VII, RCFT y TMT, Partes A y B. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I se reducen en el paciente al menos una de la cantidad y frecuencia de uso de al menos una sustancia por parte del paciente. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I reducen en el paciente al menos un síntoma de abuso, dependencia o retirada de al menos una sustancia. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I reducen al menos un síntoma de abuso de sustancias en el

paciente seleccionado entre el uso recurrente de sustancias que da como resultado un incumplimiento de las principales obligaciones de rol en el trabajo, la escuela o el hogar; uso recurrente de sustancias en situaciones en las que es físicamente peligroso; problemas legales recurrentes relacionados con sustancias; y el uso continuado de sustancias a pesar de tener problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes causados o exacerbados por los efectos de la sustancia. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I reducen al menos un síntoma de dependencia de sustancias en el paciente seleccionado de tolerancia; retirada; la sustancia a menudo se toma en cantidades mayores o durante un período más largo que el previsto; hay un deseo persistente y/o esfuerzos infructuosos para reducir o controlar el uso de sustancias; se gasta una gran cantidad de tiempo en al menos una de las actividades para obtener la sustancia, usar la sustancia y recuperarse de sus efectos; al menos una de las actividades sociales, ocupacionales y recreativas importantes se abandona y/o se reduce debido al uso de sustancias; y el uso de sustancias se continúa a pesar de tener conocimiento de un problema físico y/o psicológico persistente o recurrente que probablemente haya sido causado o agravado por la sustancia.

[0072] En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I promueven la remisión en el paciente. En algunas realizaciones, la remisión se caracteriza por al menos una de remisión completa temprana, remisión parcial temprana, remisión completa sostenida y remisión parcial sostenida. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I prolongan un período de remisión en el paciente. En algunas realizaciones, los métodos incluyen además el tratamiento con al menos una de gestión de contingencia y terapia cognitivo-conductual.

[0073] En algunas realizaciones, los métodos incluyen además co-administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente seleccionado de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI), un inhibidor de la serotonina-norepinefrina (SNRI), un inhibidor de la recaptación de norepinefrina (IRN), un inhibidor de la recaptación de norepinefrina-dopamina (NDRI), un antagonista de la serotonina 5-hidroxitriptamina1A (5HT1A), un inhibidor de la dopamina β -hidroxilasa, un antagonista del receptor de adenosina, un antagonista del receptor A2A de adenosina, un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO), un inhibidor de la monoaminoxidasa B, un bloqueador de los canales de sodio, un bloqueador de los canales de calcio, un antagonista del receptor alfa adrenérgico central y periférico, un agonista alfa adrenérgico central, un antagonista del receptor betaadrenérgico central o periférico, un antagonista del receptor NK-1, un antagonista del factor liberador de corticotropina (CRF), un antidepresivo/antipsicótico atípico, un tricíclico, un anticonvulsivo, un antagonista del glutamato, un ácido gamma-aminobutírico (GABA) agonista, un inhibidor enzimático del metabolismo GABA, un activador de la síntesis GABA, un agonista dopaminérgico D2 parcial, un inhibidor enzimático del metabolismo de la dopamina, un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa, un antagonista del receptor opioide, un estabilizador del humor, un agonista de dopamina indirecto, un agonista de 5HT1 parcial, un antagonista de serotonina 5HT2, un opioide, un inhibidor de carboxilasa, un agonista opioide parcial, un agonista nicotínico parcial y un inhalante. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un ISRS seleccionado de paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram y fluoxetina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un IRSN seleccionado de duloxetina, mirtazapina y venlafaxina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un NRI seleccionado de bupropión y atomoxetina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el bupropión NDRI. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el inhibidor de dopamina β -hidroxilasa disulfiram. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el antagonista del receptor de adenosina A2A istradefilina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un bloqueador de canales de sodio seleccionado entre lamotrigina, carbamazepina, oxcarbazepina y valproato. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un bloqueador del canal de calcio seleccionado entre nimodopona, lamotrigina y carbamazepina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el antagonista del receptor alfa adrenérgico central y periférico prazosina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el agonista alfa adrenérgico central clonidina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el antagonista del receptor betaadrenérgico central o periférico propranolol. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un antidepresivo/antipsicótico atípico seleccionado entre bupropión, olanzepina, risperidona y quetiapina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un tricíclico seleccionado entre amitriptilina, amoxapina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, protriptilina y trimipramina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un anticonvulsivo seleccionado entre fenitoína, lamotrigina, carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, topiramato, tiagabina, vigabatrina y levetiracetam. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el antagonista de glutamato topiramato. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un agonista de GABA seleccionado de baclofeno, valproato y topiramato. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el inhibidor de la enzima del metabolismo de la dopamina carbidopa. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el agonista de dopamina D2 parcial aripiprazol. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un antagonista del receptor opioide seleccionado de naltrexona y naloxona. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un estabilizador del humor seleccionado de carbamazepina y litio. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un agonista de dopamina directo o indirecto seleccionado de dopamina, bromocriptina, pergolida, amantadina, mazindol y metilfenidato. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el agonista 5HT1 parcial de gepirona. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el antagonista de serotonina 5HT2 ritanserina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es la metadona opioide. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el agonista opioide parcial buprenorfina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el champix agonista nicotínico parcial. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un inhalante seleccionado entre benceno, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, etilbenceno, fluorobenceno, o-difluorobenceno, 1,3,5-trifluorobenceno, 1,2,4-trifluorobenceno, pentafluorotolueno, pentafluorobenceno y perfluorobenceno. En algunas realizaciones, los métodos incluyen además la coadministración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos otro agente

seleccionado entre benzodiazepina, levodopa, carisprodol, modafenilo, acamprosato, gamma-butirolactona, gamma-hidroxitirato, opio, psilocipina, hongos alucinógenos, tabaco y nicotina.

5 **[0074]** En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I se administran al paciente después de un período de abstinencia del uso de la sustancia por el paciente. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de compuestos de fórmula I en el paciente se determina aumentando la cantidad de compuestos de fórmula I administrados al paciente hasta que se observe una respuesta terapéutica deseada. En algunas realizaciones, la cantidad de compuestos de fórmula I se reduce gradualmente después de que se alcanza la remisión en el paciente. En algunas realizaciones, la cantidad de compuestos de fórmula I no cambia después de que se alcanza la remisión en el paciente.

15 **[0075]** También se proporcionan compuestos para uso en métodos de tratamiento de al menos una fase de la dependencia de cocaína en un paciente. En algunas realizaciones, la al menos una fase se selecciona de adquisición, mantenimiento, extinción y recaída. Los métodos incluyen administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de compuestos de fórmula I. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I inhiben el desarrollo de la fase de adquisición en el paciente. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I promueven el desarrollo de la fase de extinción en el paciente. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I reducen la frecuencia de recaída en el paciente. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I reducen en el paciente al menos un síntoma de abuso, dependencia o extracción de cocaína. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I reducen al menos un síntoma de abuso de cocaína en el paciente seleccionado entre el uso recurrente de cocaína, lo que resulta en un incumplimiento de las principales obligaciones de rol en el trabajo, la escuela o el hogar; uso recurrente de cocaína en situaciones en las que es físicamente peligroso; problemas legales recurrentes relacionados con la cocaína; y el uso continuo de cocaína a pesar de tener problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes causados o exacerbados por los efectos de la cocaína. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I reducen al menos un síntoma de dependencia de cocaína en el paciente seleccionado de tolerancia; retirada; la cocaína a menudo se toma en grandes cantidades o durante un período más largo de lo previsto; hay un deseo persistente o esfuerzos infructuosos para reducir o controlar el consumo de cocaína; se gasta una gran cantidad de tiempo en actividades para obtener la cocaína, usar la cocaína o recuperarse de sus efectos; actividades sociales, ocupacionales o recreativas importantes son abandonadas o reducidas debido al uso de cocaína; y el uso de cocaína se continúa a pesar del conocimiento de que tiene un problema físico o psicológico persistente o recurrente que probablemente haya sido causado o exacerbado por la cocaína. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I reducen al menos un síntoma de abuso y dependencia de cocaína seleccionado del trastorno de hiperactividad con déficit de atención; euforia; aumento de energía, emoción y sociabilidad; menos hambre y fatiga; una marcada sensación de fortaleza física y mental; disminución de la sensación de dolor; bronquitis; dificultad para respirar; dolor de pecho; palpitaciones del corazón; arritmia; cardiomiopatía; ataque al corazón; pupilas dilatadas; náusea; vómitos; dolor de cabeza; vértigo; mareo; ansiedad; la piticosis; confusión; irritación nasal; encostramiento nasal; hemorragias nasales recurrentes; congestión nasal; dolor facial; disforia; y antojo de cocaína. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I aumentan al menos un síntoma subjetivo negativo del abuso y dependencia de la cocaína. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I reducen al menos un síntoma de abstinencia de cocaína seleccionado de fatiga, falta de placer, depresión, irritabilidad, trastornos del sueño, aumento del apetito, retraso psicomotor, agitación, sospecha extrema y antojo de cocaína. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I mejoran una puntuación del paciente en al menos una de las escalas de apatía ADHD-IV, HAM-D, HAM-A, BDI, apatía de Inventario Neuropsiquiátrico y una escala de evaluación de la función cognitiva. En algunas realizaciones, la escala de evaluación de la función cognitiva se selecciona de WAIS-R, WMS-R, RAVLT, Ensayos I-VII, RCFT y TMT, Partes A y B. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I reducen al menos una de la cantidad y frecuencia de uso de cocaína por parte del paciente. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I promueven la remisión en el paciente.

50 **[0076]** En algunas realizaciones, la remisión se caracteriza por al menos uno de principios de remisión completa, remisión parcial temprana, remisión completa sostenida y remisión parcial sostenida. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I prolongan un período de remisión en el paciente. En algunas realizaciones, los métodos incluyen además el tratamiento con al menos una de gestión de contingencia y terapia cognitivo-conductual.

55 **[0077]** En algunas realizaciones, los métodos incluyen además co-administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente seleccionado de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI), un inhibidor de la serotonina-norepinefrina (SNRI), un inhibidor de la recaptación de norepinefrina (IRN), un inhibidor de la recaptación de norepinefrina-dopamina (NDR), un antagonista de la serotonina 5-hidroxitriptamina1A (5HT1A), un inhibidor de la dopamina β -hidroxilasa, un antagonista del receptor de adenosina, un antagonista del receptor de adenosina A2A, un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO). Un inhibidor de la monoaminoxidasa B, un bloqueador de los canales de sodio, un bloqueador de los canales de calcio, un antagonista del receptor alfa adrenérgico central y periférico, un agonista alfa adrenérgico central, un antagonista del receptor beta adrenérgico central o periférico, un antagonista del receptor NK-1, una corticotropina antagonista del factor liberador (CRF), un antidepresivo/antipsicótico atípico, un tricíclico, un anticonvulsivo, un antagonista del glutamato, un ácido gamma-aminobutírico (GABA) agonista, un inhibidor enzimático del metabolismo GABA, un activador de la síntesis GABA, un agonista dopaminérgico D2 parcial, un inhibidor enzimático del metabolismo de la dopamina, un inhibidor de la

catecola-O-metiltransferasa, un antagonista del receptor opioide, un estabilizador del humor, un agonista de dopamina indirecto, un agonista de 5HT1 parcial, un antagonista de serotonina 5HT2, un opioide, un inhibidor de carboxilasa, un agonista opioide parcial, un agonista nicotínico parcial y un inhalante. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un ISRS seleccionado de paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram y fluoxetina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un IRSN seleccionado de duloxetina, mirtazapina y venlafaxina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un NRI seleccionado de bupropion y atomoxetina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el bupropión NDRI. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el inhibidor de dopamina β -hidroxilasa disulfiram. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el antagonista del receptor de adenosina A2A istradefilina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un bloqueador de canales de sodio seleccionado entre lamotrigina, carbamazepina, oxcarbazepina y valproato. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un bloqueador del canal de calcio seleccionado entre nimodopona, lamotrigina y carbamazepina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el antagonista del receptor alfa adrenérgico central y periférico prazosina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el agonista alfa adrenérgico central clonidina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el antagonista del receptor betaadrenérgico central o periférico propranolol. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un antidepresivo/antipsicótico atípico seleccionado entre bupropión, olanzepina, risperidona y quetiapina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un tricíclico seleccionado entre amitriptilina, amoxapina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, protriptilina y trimipramina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un anticonvulsivo seleccionado entre fenitoína, lamotrigina, carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, topiramato, tiagabina, vigabatrina y levetiracetam. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el antagonista de glutamato topiramato. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un agonista de GABA seleccionado de baclofeno, valproato y topiramato. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el inhibidor de la enzima del metabolismo de la dopamina carbidopa. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el agonista de dopamina D2 parcial aripiprazol. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un antagonista del receptor opioide seleccionado de naltrexona y naloxona. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un estabilizador del humor seleccionado de carbamazepina y litio. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un agonista de dopamina directo o indirecto seleccionado de dopamina, bromocriptina, pergolida, amantadina, mazindol y metilfenidato. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el agonista 5HT1 parcial de gepirona. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el antagonista de serotonina 5HT2 ritanserina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es la metadona opioide. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el agonista opioide parcial buprenorfina. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es el champix agonista nicotínico parcial. En algunas realizaciones, el al menos otro agente es un inhalante seleccionado de benceno, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, etilbenceno, fluorobenceno, o-difluorobenceno, 1,3,5-trifluorobenceno, 1,2,4-trifluorobenceno, pentafluorotolueno, pentafluorobenceno y perfluorobenceno. En algunas realizaciones, los métodos incluyen además la coadministración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente seleccionado entre benzodiazepina, levodopa, carisprodol, modafenilo, acamprosato, gamma-butirolactona, gamma-hidroxi-butirato, opio, psilocibina, hongos alucinógenos, tabaco y nicotina. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I se administran al paciente después de un período de abstinencia del uso de cocaína por parte del paciente. En algunas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz de compuestos de fórmula I en el paciente se determina aumentando la cantidad de compuestos de fórmula I administrados al paciente hasta que se observe una respuesta terapéutica deseada. En algunas realizaciones, la cantidad de compuestos de fórmula I disminuye gradualmente después de que se alcanza la remisión de la dependencia de la cocaína en el paciente. En algunas realizaciones, la cantidad de compuestos de fórmula I no cambia después de que se alcanza la remisión de la dependencia de cocaína en el paciente. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I tratan al menos un síntoma de abuso, dependencia o extracción de al menos una sustancia secundaria en el paciente. En algunas realizaciones, la al menos una sustancia secundaria se selecciona de una droga de abuso y una medicación. En algunas realizaciones, la droga de abuso se selecciona de un agente psicoestimulante, un opioide, un alucinógeno, un inhalante, un sedante, un tranquilizante, un hipnótico, un ansiolítico y una sustancia ilícita. En algunas realizaciones, el agente psicoestimulante es un derivado de beta-fenilo-isopropilamina. En algunas realizaciones, el derivado de beta-fenilisopropilamina se selecciona de anfetamina, dextroanfetamina y metanfetamina. En algunas realizaciones, el agente psicoestimulante se selecciona de éxtasis, fenmetrazina, metilfenidato, dietilpropion, pemolina, mazindol, (-) cationa y fenfluramina. En algunas realizaciones, el opioide se selecciona de Lortab, Tramadol, heroína, metadona, hidrocodona y oxicodona. En algunas realizaciones, el alucinógeno se selecciona de psilocibina, un hongo alucinógeno, dietilamida del ácido lisérgico (LSD), fenciclidina (PCP) y ketamina. En algunas realizaciones, el inhalante se selecciona de benceno, tolueno, o-xileno, m-xileno, p-xileno, etilbenceno, fluorobenceno, o-difluorobenceno, 1,3,5-trifluorobenceno, 1,2,4-trifluorobencenos., pentafluorotolueno, pentafluorobenceno y perfluorobenceno. En algunas realizaciones, el medicamento se selecciona de un anestésico, un analgésico, un agente anticolinérgico, un antihistamínico, un relajante muscular, un medicamento antiinflamatorio no esteroideo, un medicamento de venta libre y un medicamento antidepresivo. En algunas realizaciones, la droga de abuso es alcohol, cafeína, opio, cannabinoide, cannabis, benzodiazapina, carisprodol, tabaco, nicotina, Vicodin, Lorcet, Percocet, Percodan y Tylox.

[0078] En otro aspecto de la invención, el compuesto según se proporciona para su uso en métodos que incluyen la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto en combinación con terapia de comportamiento, incluyendo el manejo de contingencias, terapia de comportamiento cognitivo, la terapia de estimulación motivacional, referencia a grupos de autoayuda, y similares, para el tratamiento o la prevención del

consumo de drogas.

[0079] Será fácilmente evidente para un experto ordinario en las técnicas relevantes que otras modificaciones y adaptaciones adecuadas a los métodos y aplicaciones descritas en el presente documento son adecuadas y pueden ser realizadas sin apartarse del alcance de la invención o cualquier realización de la misma. Aunque la invención se ha descrito en conexión con ciertas realizaciones, no se pretende limitar la invención a las formas particulares establecidas, sino que, por el contrario, se pretende cubrir las alternativas, modificaciones y equivalentes incluidos dentro del alcance de la invención según se define mediante las siguientes reivindicaciones.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

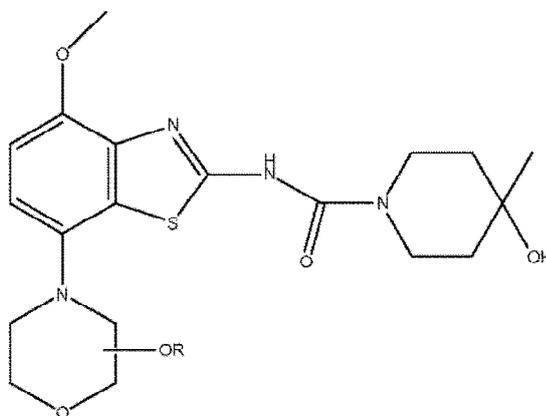
1. Un compuesto de fórmula I:

5

10

15

20



(I)

25

en donde R es H, o una sal de adición farmacéuticamente utilizable del mismo.

2. Una preparación farmacéutica que comprende un compuesto o una sal de adición farmacéuticamente utilizable de acuerdo con cualquier reivindicación precedente.

30

3. Un compuesto o una sal de adición farmacéuticamente utilizable según la reivindicación 1 para uso en un método para controlar o prevenir la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, neuroprotección, esquizofrenia, ansiedad, dolor, déficit de respiración, depresión, asma, respuestas alérgicas, hipoxia, isquemia, convulsiones y abuso de sustancias.

35

4. Un compuesto o una sal de adición farmacéuticamente utilizable de acuerdo con la reivindicación 1 para uso como sedante, relajante muscular, agente antipsicótico, antiepiléptico, anticonvulsivo y cardioprotector.

40

5. Un compuesto o una sal de adición farmacéuticamente utilizable según la reivindicación 1 para su uso en un método para el tratamiento o prevención de ciertos trastornos cognitivos, trastornos del sueño, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno de pánico, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de estrés posttraumático (TEPT), trastorno de estrés agudo, fobia social, fobias simples, trastorno disfórico premenstrual (TDPM), trastorno de ansiedad social (TAS), trastorno depresivo mayor (TDM), depresión posparto, distimia y depresión asociada con la enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, psicosis, THDA y diabetes mellitus.

45

6. Un compuesto o una sal de adición farmacéuticamente utilizable según la reivindicación 1 para uso en un método para tratamiento o prevención de adicción, tal como adicción a cocaína, adicción a nicotina, adicción a cocaína, adicción a alcohol y anfetaminas, síndrome extrapiramidal, trastornos de Tic y síndrome de piernas inquietas (SPI).

50

55

60

65