



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0706500-0 A2**

(22) Data de Depósito: 12/01/2007
(43) Data da Publicação: 05/04/2011
(RPI 2100)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/551
A61P 25/30
A61P 25/32
A61P 25/36

(54) Título: **TRATAMENTO DE ABUSO DE SUBSTÂNCIAS**

(30) Prioridade Unionista: 13/01/2006 US 60/759,148

(73) Titular(es): Wyeth

(72) Inventor(es): Sharon Rosenzweig-Lipson

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007000959 de 12/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/084424 de 26/07/2007

(57) Resumo: TRATAMENTO DE ABUSO DE SUBSTÂNCIAS. A presente invenção fornece métodos e composições para uso no tratamento, na prevenção, e/ou no alívio de abuso de drogas e/ou seus sintomas. Em particular, a invenção demonstra que composições compreendendo compostos de fórmula I são úteis em tal tratamento, prevenção, e/ou alívio: ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que cada um de n, R₁, A₂, R₃, R₄, A₅, e R₆ são como definidos neste relatório.



PI0706500-0

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**TRATAMEN-
TO DE ABUSO DE SUBSTÂNCIAS**".

Referência a Pedidos Correlatos

O presente pedido reivindica prioridade para o pedido de patente
5 provisório U.S. número de série 60/759.148, depositado em 13 de janeiro de
2006, cujo conteúdo está aqui incorporado em sua integridade a título de
referência.

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se ao uso de compostos no trata-
10 mento de abuso de substâncias e/ou seus sintomas.

Antecedentes da Invenção

Segundo a National Survey on Drug Use and Health de autoria
da "Substance Abuse and Mental Health Services Administration" do Ministé-
rio da Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, foi estimado que
15 21,6 milhões de americanos (9,1 por cento da população total com mais de
12 anos de idade) foram classificados com dependência ou abuso de subs-
tâncias em 2003. Destes, 3,1 milhões foram classificados com dependência
ou abuso de álcool e drogas ilegais, 3,8 milhões eram dependentes ou abu-
savam de drogas ilegais mas não de álcool, e 14,8 milhões eram dependen-
20 tes ou abusavam de álcool mas não de drogas ilegais.

Agentes dos quais se abusa incluem aqueles usados a título de
divertimento para alterar o humor, a atenção ou os sentimentos (por exem-
plo, cigarros, álcool etc.), aqueles que são prescritos ou ainda administrados
para benefício terapêutico mas que podem desenvolver dependência (por
25 exemplo, analgésicos, tais como por exemplo, Vicodin[®], Lortab[®], Lorcet[®],
Percocet[®], Percodan[®], Tylox[®], hidrocodona, OxyContin[®], metadona, Trama-
dol etc., tranqüilizantes, estimulantes, ou sedativos), e aqueles que são obti-
dos ilegalmente com o propósito de obter um efeito fisiológico particular ou
"ficar chapado" (por exemplo, maconha, heroína, cocaína, ecstasy, LSD,
30 PCP, metanfetamina etc.).

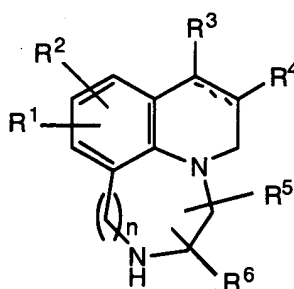
Muitas pessoas que gostariam de abandonar o uso de tais agen-
tes abusivos não conseguem porque estão viciadas em um ou mais compo-

nentes indutores de dependência (por exemplo, opióides, nicotina etc.). Além disso, o tratamento para abuso de substâncias geralmente envolve a transferência de dependência para um agente alternativo porém não indutor de dependência. Mesmo o tratamento bem-sucedido geralmente envolve sintomas de abstinência significativos e desagradáveis.

Ainda permanece a necessidade de terapias aperfeiçoadas para o tratamento de abuso de substâncias.

Sumário da Invenção

A presente invenção fornece métodos e composições para o tratamento de abuso de substâncias e/ou seus sintomas, inclusive abstinência. Em particular, a invenção abrange a descoberta de que os compostos de fórmula I são úteis no tratamento de abuso de substâncias e/ou seus sintomas:



I

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, onde:

_____ designa uma ligação simples ou dupla;

n é 1 ou 2;

R¹ e R² são cada um independentemente halogênio, -CN, -R, -OR, -C₁₋₆ perfluoralquila, -OC₁₋₆ perfluoralquila, ou fenila opcionalmente substituída com um a cinco grupos independentemente selecionados de halogênio, -R, -OR, -C₁₋₆ perfluoralquila, ou -OC₁₋₆ perfluoralquila;

cada R é independentemente hidrogênio ou um grupo C₁₋₆ alquila;

R³ e R⁴ são tomados juntos, com os átomos de carbono aos quais estão ligados, para formar um anel carbocíclico de 4 - 8 membros saturado ou insaturado, onde o referido anel é opcionalmente substituído com

1-3 grupos independentemente selecionados de halogênio, -R, ou -OR; e R⁵ e R⁶ são cada um independentemente -R.

Por exemplo, a invenção fornece métodos que envolvem administrar a um indivíduo com necessidade da mesma uma quantidade terapêutica-
 5 ticamente eficaz de um composto de fórmula I, ou de um sal farmaceuticamente aceitável, pró-droga, ou metabólito do mesmo. A presente invenção também fornece composições compreendendo um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um ou mais veículos, excipientes, ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis, formuladas para o tra-
 10 tamento de abuso de substâncias.

Descrição do Desenho

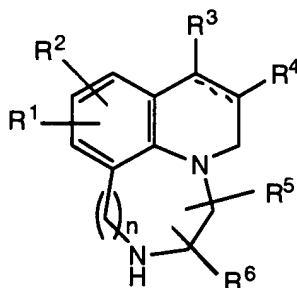
A figura 1 mostra a inibição por um composto de fórmula I de hiperatividade produzida por cocaína.

Descrição Detalhada de Certas Modalidades da Invenção

15 1. *Compostos e Definições:*

Como observado acima, a presente invenção fornece métodos e composições para o tratamento de abuso de substâncias e/ou seus sintomas, inclusive abstinência.

Em geral, os compostos que são úteis de acordo com a presente
 20 invenção têm a estrutura apresentada na fórmula I:



I

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde:

_____ designa uma ligação simples ou dupla;

n é 1 ou 2;

R¹ e R² são cada um independentemente halogênio, -CN, -R,
 25 -OR, -C₁₋₆ perfluoralquila, -OC₁₋₆ perfluoralquila, ou fenila opcionalmente

substituída com um a cinco grupos independentemente selecionados de halogênio, -R, -OR, -C₁₋₆ perfluoralquila, ou -OC₁₋₆ perfluoralquila;

cada R é independentemente hidrogênio ou um grupo C₁₋₆ alquila;

5 R³ e R⁴ são tomados juntos, com os átomos de carbono aos quais estão ligados, para formar um anel carbocíclico de 4 - 8 membros saturado ou insaturado, onde o referido anel é opcionalmente substituído com 1-3 grupos independentemente selecionados de halogênio, -R, ou -OR; e

R⁵ e R⁶ são cada um independentemente -R.

10 Conforme usado neste relatório, o termo "alquila", inclui, porém sem limitação, cadeias retas e ramificadas tais como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, ou t-butila. Em certas modalidades, o termo "alquila" refere-se a cadeias retas e ramificadas com 1 a 3 átomos de carbono.

15 Os termos "halogênio" ou "halo," conforme usado neste relatório, referem-se a cloro, bromo, flúor ou iodo.

O termo "perfluoralquila," conforme usado neste relatório refere-se a um grupo alquila, conforme definido neste relatório, onde cada átomo de hidrogênio no referido grupo alquila é substituído por um átomo de flúor. Tais grupos perfluoralquila incluem -CF₃.

20 Os termos "quantidade eficaz" e "quantidade terapeuticamente eficaz", conforme usados neste relatório, referem-se à quantidade de uma composição da presente invenção que, quando administrada a um paciente, é eficaz para tratar pelo menos parcialmente uma condição da qual o paciente esteja sofrendo.

25 O termo "sais farmacologicamente aceitáveis" ou "sal farmacologicamente aceitável" refere-se a sais derivados do tratamento de um composto de fórmula I com um ácido orgânico ou inorgânico tal como, por exemplo, ácido acético, láctico, cítrico, cinâmico, tartárico, succínico, fumárico, maléico, malônico, mandélico, málico, oxálico, propiônico, clorídrico, bromídrico, 30 fosfórico, nítrico, sulfúrico, glicólico, pirúvico, metanossulfônico, etanossulfônico, toluenossulfônico, salicílico, benzóico, ou ácidos aceitáveis igualmente conhecidos. Em certas modalidades, a presente invenção fornece o sal de

cloridrato de um composto de fórmula I.

O termo "paciente", conforme usado neste relatório, refere-se a um mamífero. Em certas modalidades, o termo "paciente" refere-se a um ser humano.

5 Os termos "administrar", "administrando", ou "administração", conforme usados neste relatório, referem-se à administração direta de um composto ou composição a um paciente, ou à administração de um derivado do tipo pró-droga ou de um análogo do composto ao paciente, que vai formar uma quantidade equivalente do composto ou substância ativa no corpo
10 do paciente.

Os termos "tratar" ou "tratamento", conforme usado neste relatório, referem-se ao alívio, inibição, prevenção, melhora e/ou atenuação parciais ou totais da condição, ou de um ou mais sintomas da mesma. Os versados na técnica vão perceber que abuso de substâncias geralmente envolve
15 sintomas de dependência física e/ou psicológica. Também, quando a substância de abuso é retirada de um indivíduo dependente, o indivíduo geralmente desenvolve certos sintomas que incluem distúrbios do sono e do humor e ansiedade intensa pela substância de abuso, conhecida como "abstinência". A presente invenção abrange o tratamento de abuso de substâncias
20 propriamente dito, sua dependência, e também da abstinência.

"Abstinência" refere-se a um conjunto de sintomas que surgem quando a administração de uma substância relevante é reduzida, adiada, ou interrompida. Os sintomas de abstinência específicos para a substância podem causar desconforto ou prejuízo clinicamente significativo nas áreas social, ocupacional ou em outras áreas funcionais importantes. Esses sintomas
25 não se devem a uma condição médica geral e não são responsáveis por nenhum outro distúrbio mental. A abstinência normalmente, porém não necessariamente, é associado à dependência química.

Sintomas de abstinência podem surgir com a redução de qualquer uma de várias substâncias. Por exemplo, o uso descontinuado de produtos de tabaco, dos quais todos contêm nicotina, tipicamente resulta no
30 início de condições de abstinência de nicotina. As pessoas geralmente so-

frem de sintomas de abstinência de nicotina em consequência do uso descontinuado de tabaco de qualquer forma, incluindo, porém sem limitação, tabaco de fumar na forma de cigarro, charuto ou cachimbo, ou a ingestão oral ou intranasal de tabaco ou tabaco de mascar. Tal tabaco oral ou intranasal inclui, porém sem limitação tabaco de cheira ou de mascar. A interrupção do uso de nicotina ou a redução na quantidade de uso de nicotina geralmente é seguida, em 24 horas, de sintomas que incluem humor disfórico, depressivo; frivolidade; insônia; irritabilidade, frustração ou raiva; ansiedade; tremor nervoso; dificuldade de concentração; impaciência; frequência cardíaca diminuída; apetite aumentado ou ganho de peso; e ansiedade por tabaco ou nicotina. Estes sintomas geralmente causam desconforto ou prejuízo clinicamente significativo nas áreas social, ocupacional ou em outras áreas funcionais importantes. A presente invenção é mais preferivelmente usada para aliviar um ou mais sintomas atribuídos à abstinência de nicotina quando tais sintomas não se devem a uma condição médica geral e não são atribuídos a nenhum outro distúrbio médico. O presente método também é útil para aqueles que substituíram, ou substituíram parcialmente, o uso de tabaco pelo uso de uma terapia de reposição de nicotina. Por conseguinte, tais pacientes podem ser assistidos para reduzir ou até mesmo eliminar completamente a dependência de nicotina de todas as formas.

A descontinuação ou redução na administração de um opióide, tipicamente auto-administração, através de injeção ou por via oral, através do fumo ou ingestão intranasal, geralmente resulta na presença de uma condição de abstinência de opióide característica. Esta condição de abstinência também pode ser precipitada pela administração de um antagonista de opióide tal como naloxona ou naltrexona depois do uso de um opióide. A abstinência de opióide caracteriza-se por sintomas que geralmente são opostos aos efeitos do agonista de opióide. Esses sintomas de abstinência podem incluir ansiedade; impaciência; dores musculares, normalmente nas costas e nas pernas; ansiedade por opióides; irritabilidade e sensibilidade aumentada à dor; humor disfórico; náusea ou vômito; lacrimejamento; rinorréia; dilatação pupilar; piloereção; sudorese; diarreia; bocejo; febre; e insô-

nia. Quando a dependência é de opióides de curta duração, tal como heroína, os sintomas de abstinência usualmente ocorrem em 6 - 24 horas depois da última dose, ao passo que com os opióides de longa duração, tais como metadona, os sintomas pode levar 2 - 4 dias para surgir. Esses sintomas
5 freqüentemente causam desconforto ou prejuízo clinicamente significativo nas áreas social, ocupacional ou outras áreas funcionais importantes. A presente invenção é mais preferivelmente usada para aliviar um ou mais sintomas atribuídos à abstinência de opióides quando tais sintomas não se devem a uma condição médica geral e não são atribuídos a nenhum outro dis-
10 túrbio médico.

A descontinuação ou redução no uso de etanol (bebidas contendo etanol) resulta no início de condições de abstinência de etanol. As condições de abstinência de etanol caracterizam-se por sintomas que começam quando as concentrações sanguíneas de etanol diminuem vertiginosamente,
15 em 4 a 12 horas depois de interrompido ou reduzido o uso de etanol. Esses sintomas de abstinência de etanol incluem ansiedade por etanol; hiperatividade autônoma (tal como sudorese ou freqüência de pulso maior que 100); tremor das mãos; insônia; náusea; vômito; alucinações ou delírios visuais, tácteis ou auditivos transitórios; agitação psicomotora; ansiedade; e crises
20 epilépticas. Esses sintomas freqüentemente causam desconforto ou prejuízo clinicamente significativo áreas social, ocupacional ou em outras áreas funcionais importantes. A presente invenção é mais preferivelmente usada para aliviar um ou mais sintomas atribuídos à abstinência de etanol quando tais sintomas não se devem a uma condição médica geral e não são atribuídos a
25 nenhum outro distúrbio médico.

Os termos "sofrer" ou "sofrendo" conforme usado neste relatório referem-se a uma ou mais condições diagnosticadas em um paciente, ou que se suspeita que o paciente tenha.

O termo "abuso de substâncias", conforme usado neste relatório,
30 pode ser definido com referência aos critérios estabelecidos em *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Ed. (1994) ("DSM-IV"), que foi elaborado pela Task Force on Nomenclature and Statistics of the American

Psychiatric Association. Um aspecto de abuso de substâncias é um padrão de má adaptação ao uso de substâncias manifestado por conseqüências adversas recorrentes e significativas associadas ao uso repetido de substâncias. Como ensinado no DSM-IV, abuso de substâncias é definido como padrão de má adaptação de abuso de substâncias levando a um prejuízo ou desconforto clinicamente significativo, manifestado por um (ou mais) dos seguintes, ocorrente dentro de um período de 12 meses: (1) uso recorrente de substâncias resultando em não cumprimento de obrigações importantes no trabalho, na escola, ou em casa; (2) uso recorrente de substâncias em situações nas quais isto é fisicamente arriscado; (3) questões judiciais associadas à substância recorrente; e (4) uso continuado de substâncias apesar de ter problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos efeitos da substância. Além disso, o DMS-IV exige que os sintomas de abuso de substâncias não satisfaçam os critérios para dependência química.

O termo "dependência química", conforme usado neste relatório, pode ser definido com referência aos critérios estabelecidos em *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Ed. (1994) ("DSM-IV"), que foi elaborado pela Task Force on Nomenclature and Statistics of the American Psychiatric Association. Os critérios para dependência química apresentados no DSM-IV são um padrão de uso de substância, levando a um prejuízo ou desconforto clinicamente significativo manifestado por pelo menos três selecionados do grupo a seguir, ocorrendo em qualquer época dentro do mesmo período de doze meses: (1) tolerância definida por (a) uma necessidade de quantidades substancialmente aumentadas da substância para obter o efeito desejado; ou (b) efeito substancialmente diminuído com o uso continuado da mesma quantidade da substância; (2) abstinência, demonstrada por (a) a síndrome de abstinência característica para a substância específica; ou (b) a mesma substância ou substância bastante relacionada é tomada para aliviar ou evitar sintomas de abstinência; (3) a substância freqüentemente é tomada em quantidades maiores ou durante um período mais longo do que o pretendido; (4) existe um desejo persistente ou esforços fracassados para redu-

zir ou controlar o uso da substância; (5) um tempo muito grande é gasto em atividades para obter a substância, usar a substância, ou recuperar de seus efeitos; (6) atividades sociais, ocupacionais ou recreativas importantes são renunciadas ou reduzidas por causa do uso da substância; e (7) o uso da substância é continuado apesar de se saber da existência de um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que é possivelmente causado ou exacerbado pela substância. A dependência química pode ser com dependência fisiológica, isto é, há evidência de tolerância ou abstinência, ou sem dependência fisiológica, não há evidência de tolerância ou abstinência.

5

10 Quatro das condições mencionadas no DSM-IV incluem remissão. Esses tipos de remissão baseiam-se no intervalo de tempo transcorrido desde a interrupção das dependências e se há presença contínua de um ou mais dos sintomas incluídos nos critérios para dependências.

A qualificação "remissão total prematura" é usada quando por pelo menos um mês, porém por não menos que doze meses, não foi observado qualquer sintoma de dependência.

15

A qualificação "remissão parcial prematura" é usada quando por pelo menos um mês porém menos de 12 meses, um ou mais sintomas de dependência foram observados, mas o critério total de dependência não foi observado.

20

O termo " remissão total continuada" é usado quando nenhum dos sintomas de dependência foi observado em qualquer época durante um período de dozes meses ou mais.

O termo " remissão parcial continuada" é usado se os sintomas de dependência não foram observados por um período de doze meses ou mais, no entanto, um ou mais sintomas de dependência foram observados.

25

A qualificação "em terapia agonista" é usada se o indivíduo estiver sob uma medicação agonista prescrita e nenhum sintoma de dependência tiver sido observado para aquela classe de medicamento durante pelo menos o último mês. Ela também se aplica àqueles sendo tratados para dependência usando um agonista parcial.

30

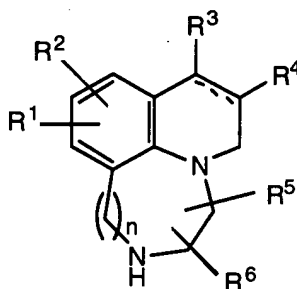
O termo "em um ambiente controlado" é usado se o indivíduo

estiver em um ambiente onde o acesso a substância de abuso é restrito e nenhum sintoma de dependência tiver sido observado durante pelo menos o último mês.

O termo "interrupção e abstinência" deve incluir, porém sem limitação, as seguintes condições caracterizadas no DMS-IV: abstinência de nicotina; distúrbio associado à nicotina não especificado de outra forma; dependência de nicotina, com dependência fisiológica; dependência de nicotina, sem dependência fisiológica; dependência de nicotina, remissão total prematura; dependência de nicotina, remissão parcial prematura; dependência de nicotina, remissão total continuada; dependência de nicotina, remissão parcial continuada; dependência de nicotina, em terapia agonista; abstinência de opióide; distúrbio associado a opióides não especificado de outra forma; dependência de opióides, com dependência fisiológica; dependência de opióides, sem dependência fisiológica; dependência de opióides, remissão total prematura; dependência de opióides, remissão parcial prematura; dependência de opióides, remissão total continuada; dependência de opióides, remissão parcial continuada; dependência de opióides em terapia agonista; e dependência de opióides em um ambiente controlado; abstinência de etanol; dependência de etanol com dependência fisiológica; abstinência de etanol, sem dependência fisiológica; abstinência de etanol, remissão total prematura; abstinência de etanol, remissão parcial prematura; abstinência de etanol, remissão total continuada; abstinência de etanol, remissão parcial continuada; abstinência de etanol, em terapia agonista; e abstinência de etanol, em um ambiente controlado.

25 2. Descrição de compostos exemplificativos:

Em certas modalidades, a presente invenção fornece um composto de fórmula I:



I

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso no tratamento de um ou mais sintomas de abuso de substâncias e/ou seus sintomas, onde: _____ designa uma ligação simples ou dupla;

n é 1 ou 2;

5 R¹ e R² são cada um independentemente halogênio, -CN, -R, -OR, -C₁₋₆ perfluoralquila, -OC₁₋₆ perfluoralquila, ou fenila opcionalmente substituída com um a cinco grupos independentemente selecionados de halogênio, -R, -OR, -C₁₋₆ perfluoralquila, ou -OC₁₋₆ perfluoralquila;

10 cada R é independentemente hidrogênio ou um grupo C₁₋₆ alquila;

R³ e R⁴ são tomados juntos, com os átomos de carbono aos quais estão ligados, para formar um anel carbocíclico de 4 - 8 membros saturado ou insaturado, onde o referido anel é opcionalmente substituído com 1-3 grupos independentemente selecionados de halogênio, -R, ou -OR; e

15 R⁵ e R⁶ são cada um independentemente -R.

Os compostos de fórmula I, como definidos acima ou em classes e subclasses descritas neste relatório, têm afinidade para e atividade agonista ou agonista parcial no subtipo 2C de receptores de serotonina cerebral.

20 Em certas modalidades, _____ designa uma ligação simples. Em outras modalidades, _____ designa uma ligação dupla.

25 Em certas modalidades, o grupo R¹ da fórmula I é R, OR, halogênio, ciano, ou -C₁₋₃ perfluoralquila. Em outras modalidades, o grupo R¹ da fórmula I é hidrogênio, halogênio, ciano, -OR onde R é C₁₋₃ alquila, ou trifluormetila. De acordo com uma outra modalidade, o grupo R¹ da fórmula I é hidrogênio.

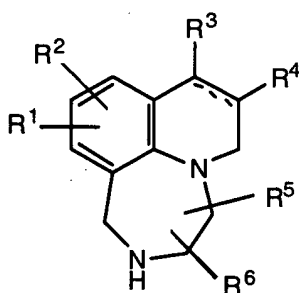
30 Em certas modalidades, o grupo R² da fórmula I é R, OR, halogênio, ciano, ou -C₁₋₃ perfluoralquila. Em outras modalidades, o grupo R² da fórmula I é hidrogênio, halogênio, ciano, -OR onde R é hidrogênio, C₁₋₃ alquila, ou trifluormetila. De acordo com uma outra modalidade, o grupo R² da fórmula I é hidrogênio.

De acordo com um aspecto da presente invenção, pelo menos um dos grupos R^1 e R^2 da fórmula I é -OH. De acordo com um outro aspecto da presente invenção, ambos os grupos R^1 e R^2 da fórmula I são -OH.

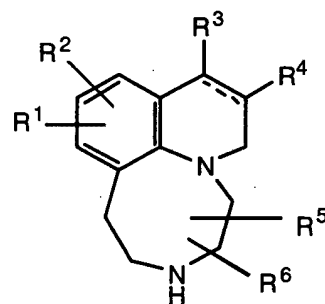
De acordo com uma outra modalidade, cada um dos grupos R^1 e R^2 da fórmula I é hidrogênio. De acordo ainda com uma outra modalidade, cada um dos grupos R^5 e R^6 da fórmula I é hidrogênio.

Conforme definido de um modo geral acima, os grupos R^3 e R^4 da fórmula I são tomados juntos para formar um anel carbocíclico de 4 - 8 membros saturado ou insaturado, onde o referido anel é opcionalmente substituído com 1-3 grupos independentemente selecionados de halogênio, -R, ou OR. De acordo com uma modalidade, os grupos R^3 e R^4 da fórmula I são tomados juntos para formar um anel carbocíclico de 5 - 8 membros saturado ou insaturado, onde o referido anel é opcionalmente substituído com 1-3 grupos independentemente selecionados de halogênio, -R, ou OR. Em certas modalidades, os grupos R^3 e R^4 da fórmula I são tomados juntos para formar um anel carbocíclico de 5 - 6 membros saturado ou insaturado, onde o referido anel é opcionalmente substituído com 1-3 grupos independentemente selecionados de halogênio, -R, ou OR.

Conforme definido de um modo geral acima, n é 1 ou 2. Por conseguinte, a presente invenção fornece métodos e composições usando um composto de fórmulas I-a e I-b:



I-a

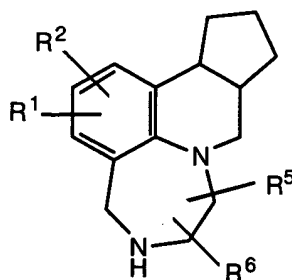


I-b

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, onde cada um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 é como definido acima para compostos de fórmula I e descrito nas classes e subclasses acima e neste relatório.

Em outras modalidades, n é 1 e os grupos R^3 e R^4 da fórmula I são tomados juntos para formar um anel carbocíclico saturado de 5 mem-

bro e o referido composto é de fórmula II:

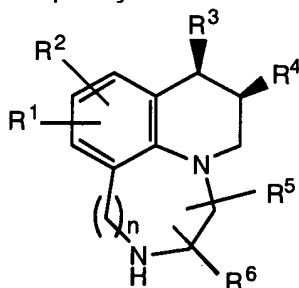


II

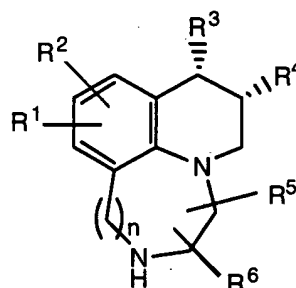
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, onde cada um de R^1 , R^2 , R^5 , e R^6 é como definido acima para compostos de fórmula I e descrito nas classes e subclasses acima e neste relatório.

- 5 Os compostos da presente invenção contêm átomos de carbono assimétricos e portanto dão origem a estereoisômeros, incluindo enantiômeros e diastereômeros. Por conseguinte, considera-se que a presente invenção refere-se a todos esses estereoisômeros, assim como a misturas dos estereoisômeros. Em todo este pedido, o nome do produto desta invenção,
- 10 onde a configuração absoluta de um centro assimétrico não estiver indicada, pretende abranger os estereoisômeros individuais assim como misturas de estereoisômeros.

De acordo com um outro aspecto, a presente invenção fornece métodos e composições usando um composto de fórmula I-c ou I-d:



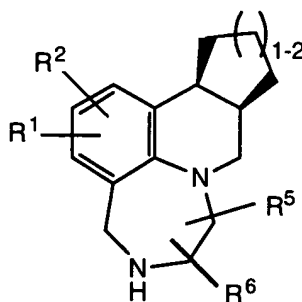
I-c



I-d

- 15 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, onde cada um de n , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 é como definido acima para compostos de fórmula I e descrito nas classes e subclasses acima e neste relatório.

Em certas modalidades, a presente invenção fornece métodos e composições usando um composto de fórmula III:



III

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, onde cada R^1 , R^2 , R^5 , e R^6 são como definidos acima para compostos de fórmula I e nas classes e subclasses descritas acima e neste relatório.

Onde um enantiômero é preferido, ele pode, em algumas modalidades ser fornecido substancialmente livre do enantiômero correspondente. Portanto, um enantiômero substancialmente livre do enantiômero correspondente refere-se a um composto que é isolado ou separado por técnicas de separação ou preparado livre do enantiômero correspondente. "Substancialmente livre", conforme usado neste relatório, significa que o composto é constituído de uma proporção significativamente maior de um enantiômero. Em certas modalidades o composto é constituído de pelo menos cerca de 90% em peso de um enantiômero preferido. Em outras modalidades da invenção, o composto é constituído de pelo menos cerca de 99% em peso de um enantiômero preferido. Enantiômeros preferidos podem ser isolados de misturas racêmicas por qualquer método conhecido pelos versados na técnica, que incluem cromatografia líquida de alta pressão quiral (HPLC) e a formação e cristalização de sais quirais ou preparados por métodos descritos nesta invenção. Vide, por exemplo, Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

Compostos exemplificativos úteis para os métodos da presente invenção estão apresentados na Tabela 1, abaixo.

Tabela 1. Compostos exemplificativos de fórmula I

- 4,5,6,7,9a,10,11,12,13,13a-decahidro-9*H*-[1,4]diazepino[6,7,1-*de*]fenantridina;
- 2-bromo-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[*c*][1,4]diazepino
- 5 [6,7,1-*ij*]quinolina;
- 2-bromo-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,13,14,14a-dodecahidrociclohepta[*c*][1,4]diazepino [6,7,1-*ij*]quinolina;
- 2-cloro-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[*c*][1,4]diazepino [6,7,1-*ij*]quinolina;
- 10 2-cloro-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,13,14,14a-dodecahidrociclohepta[*c*][1,4]diazepino[6,7,1-*ij*]quinolina;
- 2-fenil-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[*c*][1,4]diazepino[6,7,1-*ij*]quinolina;
- 2-metóxi-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[*c*][1,4]diazepino
- 15 [6,7,1-*ij*]quinolina;
- 1-flúor-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[*c*][1,4]diazepino [6,7,1-*ij*]quinolina;
- 1-flúor-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,13,14,14a-dodecahidrociclohepta[*c*][1,4]diazepino[6,7,1-*ij*]quinolina;
- 20 1-(trifluormetil)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[*c*][1,4]diazepino [6,7,1-*ij*]quinolina;
- 1-flúor-2-metóxi-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[*c*][1,4]diazepino[6,7,1-*ij*]quinolina;
- 1-flúor-2-metóxi-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,13,14,14a-dodecahidrociclohepta[*c*]
- 25 [1,4]diazepino[6,7,1-*ij*]quinolina;
- 4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[*c*][1,4]diazepino[6,7,1-*ij*]quinolina;
- 4,5,6,7,9,9a,10,11,12,13,14,14a-dodecahidrociclohepta[*c*][1,4]diazepino [6,7,1-*ij*]quinolina;
- 30 4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[*c*][1,4]diazepino[6,7,1-*ij*]quinolina;
- (9a*R*,12a*S*)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[*c*][1,4]diazepino

[6,7,1-*ij*]quinolina;

(9a*S*,12a*R*)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[*c*][1,4]diazepino
[6,7,1-*ij*]quinolina;

(9a*R*,14a*S*)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,13,14,14a-dodecahidrociclohepta[*c*][1,4]

5 diazepino[6,7,1-*ij*]quinolina; ou

(9a*S*,14a*R*)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,13,14,14a-dodecahidrociclohepta[*c*][1,4]
diazepino[6,7,1-*ij*]quinolina;

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, incluindo o sal de cloridrato de cada um dos compostos acima.

10 *3. Métodos gerais para produzir os presentes compostos:*

Os compostos de fórmula I para uso de acordo com a presente invenção podem ser obtidos ou produzidos de acordo com qualquer meio disponível inclusive os métodos descritos detalhadamente nos pedidos de patente U.S. números de série 10/422.524, depositado em 24 de abril de 2003 e 11/267.448 depositado em 4 de novembro de 2005, e nos pedidos de
15 patente provisórios U.S. números de série 60/702.509, depositado em 26 de julho de 2005 e 60/727.606 depositado em 17 de outubro de 2005, cujo conteúdo de cada um está aqui incorporado em sua integridade a título de referência.

20 *4. Usos, formulação e administração*

De acordo com a presente invenção, os compostos de fórmula I podem ser usados para tratar, prevenir, ou aliviar dependência, abstinência, ou sintomas das mesmas para qualquer uma de várias substâncias que incluem, por exemplo, substâncias recreativas (por exemplo, álcool, tabaco),
25 agentes farmacológicos (por exemplo, analgésicos [por exemplo, Vicodin[®], Lortab[®], Lorcet[®], Percocet[®], Percodan[®], Tylox[®], hidrocodona, OxyContin[®], metadona, Tramadol etc.], tranqüilizantes, estimulantes, ou sedativos), e drogas ilegais (por exemplo, maconha, heroína, cocaína, ecstasy, LSD, PCP, metanfetamina etc.).

30 Para avaliar o abuso de substância de acordo com a presente invenção, fazemos referência, por exemplo, ao National Survey on Drug Use and Health (NSDUH), que contém informações sobre nove categorias dife-

rentes de uso de drogas ilegais: maconha, cocaína, heroína, alucinógenos, inalantes, e uso não médico de analgésicos do tipo vendido sob prescrição médica, tranqüilizantes, estimulantes, e sedativos. Nestas categorias, haxixe está incluído em maconha, e crack é considerado uma forma de cocaína.

5 Várias drogas estão agrupadas na categoria alucinógenos, incluindo LSD, PCP, peiote, mescalina, cogumelos, e "ecstasy" (MDMA). Inalantes incluem uma variedade de substâncias, tais como nitrito de amila, líquidos de limpeza, gasolina, tinta, e cola. As quatro categorias de drogas do tipo vendido sob prescrição médica (analgésicos, tranqüilizantes, estimulantes, e sedati-
10 vos) cobrem numerosas drogas disponíveis através de prescrição médica e algumas vezes ilegalmente "nas ruas". Metanfetamina é considerada um tipo de estimulantes. Aos entrevistados foi pedido que reportassem somente os usos de drogas que não foram prescritas para eles ou de drogas que tomavam somente pela experiência ou pela sensação que causavam. Drogas de
15 venda controlada e usos legítimos de drogas prescritas não estão incluídos. O NSDUH apresenta a combinação dos quatro grupos de drogas do tipo vendido sob prescrição médica em uma categoria denominada "quaisquer psicoterápicos".

O NSDUH classifica abuso de álcool através do uso de pergun-
20 tas sobre a freqüência do consumo de bebidas alcoólicas, tais como cerveja, vinho, whiskey, brandy, e coquetéis. Uma longa lista de exemplos dos tipos de bebidas cobertas é dada aos entrevistados antes de as perguntas serem feitas. Uma "bebida" é definida como uma lata ou garrafa de cerveja, uma taça de vinho ou refrigerante de vinho, uma dose de licor, ou um coquetel
25 com licor. Às vezes em que o entrevista só tomou um trago ou dois de uma bebida não consideradas consumo. Para este relatório, as estimativas para a predominância do uso de álcool estão relatadas principalmente nos três níveis definidos tanto para homens como para mulheres e para todas as idades da seguinte maneira:

30 Uso atual - Pelo menos uma bebida nos últimos 30 dias (inclui uso de farra e uso pesado).

Uso de farra - Cinco ou mais bebidas na mesma ocasião pelo

menos uma vez nos últimos 30 dias (inclui uso pesado).

Uso pesado - Cinco ou mais bebidas na mesma ocasião em pelo menos 5 dias diferentes nos últimos 30 dias.

O NSDUH também caracteriza o uso de produtos de tabaco, que
5 incluem cigarros, tabaco de mascar, tabaco de inalar, charutos, e tabaco
para cachimbo. Para fins analíticos, os dados para tabaco de mascar e inalar
estão combinados como "tabaco sem fumaça". O uso de cigarro é definido
como fumar "parte de um cigarro ou todo ele". Perguntas para determinar
dependência de nicotina entre fumantes de cigarro atuais também estão in-
10 cluídas no NSDUH. Dependência de nicotina baseia-se nos critérios da Nico-
tine Dependence Syndrome Scale (NDSS) ou no Teste de Fagerstrom de
Dependência de Nicotina (FTND).

A presente invenção fornece métodos de tratamento de cada
uma das condições listadas acima em um paciente, de preferência um ser
15 humano, os métodos incluindo administrar uma quantidade terapeuticamente
eficaz de pelo menos um composto de fórmula I ou de um sal farmaceutica-
mente aceitável do mesmo a um indivíduo envolvido em ou suscetível à de-
pendência ou abuso de substância, e/ou a um indivíduo sofrendo de absti-
nência de substância.

20 Em certas modalidades, os compostos da presente invenção são
úteis para tratar alcoolismo (por exemplo, abuso de álcool, vício e/ou depen-
dência incluindo tratamento para abstinência, redução de ansiedade e pre-
venção de recaída de ingestão de álcool) e/ou abuso de tabaco (por exem-
plo, vício, interrupção e/ou dependência de fumar incluindo tratamento para
25 redução de ansiedade e prevenção de recaída de fumar tabaco).

5. *Composições farmacêuticas*

A presente invenção também se refere a composições compre-
endendo pelo menos um composto de fórmula I, ou um sal farmaceutica-
mente aceitável do mesmo, e um ou mais veículos, excipientes, ou diluentes
30 farmaceuticamente aceitáveis, formulados para administração para tratar,
prevenir, ou aliviar dependência ou abuso de substância, e/ou seus sinto-
mas. Tais formulações farmacêuticas podem ser preparadas de acordo com

procedimentos farmacêuticos aceitáveis, tais como, por exemplo, aqueles descritos em *Remingtons Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), que está aqui incorporado em sua integridade a título de referência. Veículos farmacêuticamente aceitáveis são os veículos que são compatíveis com os outros componentes na formulação e são biologicamente aceitáveis.

Em certas modalidades, os compostos de fórmula I são os únicos componentes farmacologicamente ativos na composição; em outras modalidades um ou mais outros agentes estão incluídos, por exemplo para tratar os mesmos sintomas ou sintomas diferentes da dependência ou abuso de substância.

Em algumas modalidades da invenção, uma terapia utilizando compostos de fórmula I é administrada concomitantemente, associada, e/ou subsequente a um programa de modificação educacional e/ou comportamental para melhorar a abstinência continuada de dependência ou abuso de substância. O método da presente invenção pode ser particularmente útil no tratamento dos sintomas de abstinência freqüentemente observados em programas de reabilitação ou outros programas de tratamento. Por conseguinte, os programas podem ser mais eficazes se concentrados em objetivos de modificação educacional e comportamental, reduzindo ainda mais a incidência de não conclusão do programa.

Os compostos de fórmula I podem ser administrados por via oral ou parenteral, isolados, ou em combinação com veículos farmacêuticos convencionais. Veículos sólidos aplicáveis podem incluir uma ou mais substâncias que também podem agir como agentes flavorizantes, lubrificantes, solubilizantes, agentes suspensores, cargas, deslizantes, auxiliares de compressão, aglutinantes, agentes desintegrantes de comprimido, ou materiais encapsulantes. Em pós, o veículo é um sólido finamente dividido que é misturado com o componente ativo finamente dividido. Em comprimidos, o componente ativo é misturado com um veículo com as propriedades de compressão necessárias em proporções adequadas e compactado no formato e tamanho desejados. Os pós e comprimidos de preferência contêm até 99%

aquosa, que pode então ser utilizada na forma de um aerosol. Os compostos de fórmula I também podem ser administrados por via transdérmica através do uso de um emplastro transdérmico contendo o composto ativo e um veículo que é inerte para o composto ativo, é atóxico para a pele, e permite a distribuição do agente para absorção sistêmica na corrente sangüínea através da pele. O veículo pode adquirir qualquer uma de inúmeras formas tais como cremes e pomadas, pastas, géis, e dispositivos oclusivos. Os cremes e pomadas podem ser emulsões líquidas viscosas ou semi-sólidas do tipo óleo em água ou água em óleo. Pastas compreendidas de pós absorventes dispersados em petróleo ou petróleo hidrofílico contendo o componente ativo também podem ser adequadas. Uma variedade de dispositivos oclusivos podem ser usados para liberar o componente ativo na corrente sangüínea tal como uma membrana semipermeável cobrindo um reservatório contendo o componente ativo com ou sem veículo, ou uma matriz contendo o componente ativo. Outros dispositivos oclusivos são conhecidos na literatura.

De preferência, a composição farmacêutica está na forma de dosagem unitária, por exemplo como comprimidos, cápsulas, pós, soluções, suspensões, emulsões, grânulos, ou supositórios. Em tal forma, a composição é subfracionada em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do componente ativo; as formas de dosagem unitária podem ser composições embaladas, por exemplo, pós embalados, frascos, ampolas, seringas prontas ou sachês contendo líquidos. A forma de dosagem unitária pode ser, por exemplo, uma cápsula ou comprimido, ou pode ser o número apropriado de qualquer uma dessas composições em forma embalada.

A quantidade de composto de fórmula I dada a um paciente vai variar dependendo de qual composto está sendo administrado, da finalidade da administração, tal como profilaxia ou terapia, do estado do paciente, da forma de administração, e outros fatores. Nas aplicações terapêuticas, os compostos de fórmula I são dados a um paciente sofrendo de uma condição em uma quantidade suficiente para tratar ou tratar pelo menos parcialmente os sintomas da condição e suas complicações. Uma quantidade adequada para tanto é uma "quantidade terapeuticamente eficaz" como descrito anteri-

ormente neste relatório. A dosagem a ser usada no tratamento de um caso específico pode ser subjetivamente determinada pelo médico assistente. As variáveis envolvidas incluem a condição específica e o tamanho, a idade, e o padrão de resposta do paciente. O tratamento de dependência ou abuso de substância segue o mesmo método de administração subjetiva da droga segundo orientação do médico assistente. Em geral, uma dose inicial pode ser de cerca de 0,5 mg por dia com aumento gradativo na dose diária até cerca de 500 mg por dia, para fornecer o nível de dosagem desejado no paciente. Acredita-se que uma dose adequada de um composto de fórmula I para uso na prática da presente invenção esteja na faixa de cerca de 0,5 a cerca de 500 mg, ou cerca de 1 mg a cerca de 500 mg.

Em certas modalidades, a presente invenção refere-se ao uso de pró-drogas de compostos de fórmula I. O termo "pró-droga", conforme usado neste relatório, significa um composto que é conversível *in vivo* por meios metabólicos (por exemplo por hidrólise) em um composto de fórmula I. São conhecidas várias formas de pró-drogas na literatura tais como aquelas discutidas, por exemplo, em Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al., *Journal of Drug Delivery Reviews*, 8:1-38(1992), Bundgaard, J. of *Pharmaceutical Sciences*, 77:285 et seq. (1988); e Higuchi & Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975), cada um deles aqui incorporado em sua integridade a título de referência.

De acordo com uma outra modalidade, um composto da presente invenção é administrado em combinação com um ou mais agentes úteis para tratamento de abuso de substância. Em certas modalidades, um composto da presente invenção é administrado em combinação com um ou mais agentes para tratar abuso de tabaco. Tais agentes incluem os agonistas parciais de receptores de nicotina hipocloreto de bupropion (Zyban[®]) e terapias de reposição de nicotina.

De acordo ainda com uma outra modalidade, um composto da presente invenção é administrado em combinação com um ou mais agentes para tratar alcoolismo, tais como antagonistas de opióides (por exemplo, naltrexona, N-metilnaltrexona, ReVia[®]), nalmeveno, disulfiram (Antabuse[®]), e acamprosato (Campral[®]).

Em certas modalidades, um composto é administrado em combinação com um ou mais agentes para reduzir os sintomas de abstinência de álcool tais como benzodiazepinas, beta-bloqueadores, clonidina, carbamazepina, pregabalina, e gabapentina (Neurontin[®]). Em outras modalidades da invenção, a terapia utilizando compostos da presente invenção é administrada concomitantemente, associada, e/ou subsequente a um programa de modificação educacional e/ou comportamental para melhorar a abstinência continuada de dependência ou abuso de substância. O método da presente invenção pode ser particularmente útil no tratamento dos sintomas de abstinência freqüentemente observados em programas de reabilitação ou outros programas de tratamento. Por conseguinte, os programas podem ser mais eficazes se concentrados em objetivos de modificação educacional e comportamental, reduzindo ainda mais a incidência de não conclusão do programa.

20 EXEMPLOS

1. *Exemplo 1: A administração de um composto benzodiazepínico inibe os efeitos da cocaína*

Usando cloridrato de (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina (composto 1) como exemplo, aos ratos foi administrado veículo ou cocaína na presença ou ausência do composto 1 (1,7 mg/kg, s.c.). Uma hora depois da aplicação (i.p. e s.c.), os ratos foram colocados em um campo aberto, onde a distância percorrida e as zonas atravessadas foram anotadas pelo programa ethovision.

<u>Grupo de animais</u>	<u>Tratamento</u>	<u>Número de animais (n)</u>
1	Veículo + Veículo	6
2	Veículo + cocaína (3 mg/kg)	6
3	Composto 1 (1,7 mg/kg) + veículo	6
4	Composto 1 (1,7 mg/kg) + cocaína (3 mg/kg)	6

Os animais foram levados para o laboratório 1 hora antes do início do experimento. Os ratos foram injetados com os compostos 1 hora antes de serem colocados no campo aberto. Os ratos foram então colocados em campo aberto, e o teste durou cinco minutos. Os resultados (figura 1) mostraram que cocaína (3 mg/kg, i.p.) produziu um aumento tanto na distância percorrida quanto no número de zonas atravessadas. O composto 1 (1,7 mg/kg, s.c.) não teve qualquer efeito sobre a atividade locomotora isolada e reverteu completamente a hiperatividade produzida pela cocaína.

2. Exemplo 2: Efeito dos compostos de fórmula I sobre a ingestão de álcool

Para ilustrar ainda as propriedades farmacológicas úteis dos compostos de fórmula I, o efeito do composto administrado sistematicamente pode ser determinado em ratos com preferência por álcool (P). Por causa deste padrão de bebida, o animal P parece representar um modelo genético válido próximo à condição humana de alcoolismo (McBride et al., *Alcohol* 7:199-205, 1990; Lankford et al., *Pharmacol. Biochem. Behav.* 8:293-299, 1991). Depois de as concentrações de álcool máximas preferidas terem estabilizado por quatro dias, os compostos de teste são administrados, por exemplo em uma dose de 2,5 e 10 mg/kg duas vezes ao dia por quatro dias consecutivos. Injeções de controle de solução salina não têm qualquer efeito sobre o consumo de álcool neste modelo, ao passo que os compostos de fórmula I podem reduzir a ingestão de álcool, tanto em termos de g/kg absoluto como em termos de proporção de ingestão de álcool para ingestão de líquidos totais. Os compostos de fórmula I podem, por exemplo, reduzir a ingestão de álcool.

3. Exemplo 3: Ensaios adicionais

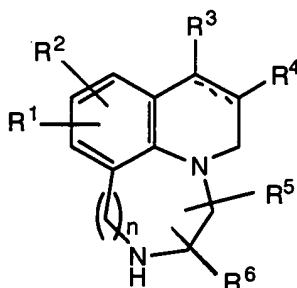
O versado na técnica vai reconhecer que ensaios adicionais são

úteis para testar a eficácia dos compostos da presente invenção nos métodos da presente invenção. Um outro método deste tipo está descrito por Pastor R. Couceyro, et al., "CART Peptides Modulate the Locomotor and Motivational Properties of Psychostimulants" JPET Fast Forward. Publicado em 11 de agosto de 2005 como DOI:10.1124/jpet.105.091678, cujo conteúdo está aqui incorporado em sua integridade a título de referência.

O relatório completo de cada patente, pedido de patente, e publicação citado ou descrito neste documento está aqui incorporado a título de referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratamento de um paciente que sofre de, ou suscetível a, um ou mais sintomas de abuso, dependência, ou abstinência de substâncias compreendendo administrar ao referido paciente um composto de fórmula I:



I

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

_____ designa uma ligação simples ou dupla;

n é 1 ou 2;

R¹ e R² são cada um independentemente halogênio, -CN, -R, -OR, -C₁₋₆ perfluoralquila, -OC₁₋₆ perfluoralquila, ou fenila opcionalmente substituída com um a cinco grupos independentemente selecionados de halogênio, -R, -OR, -C₁₋₆ perfluoralquila, ou -OC₁₋₆ perfluoralquila;

cada R é independentemente hidrogênio ou um grupo C₁₋₆ alquila;

R³ e R⁴ são tomados juntos, com os átomos de carbono aos quais estão ligados, para formar um anel carbocíclico de 4 - 8 membros saturado ou insaturado, em que o referido anel é opcionalmente substituído com 1-3 grupos independentemente selecionados de halogênio, -R, ou -OR;

e

R⁵ e R⁶ são cada um independentemente -R.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, em que R¹ e R² são cada um independentemente R, OR, halogênio, ciano, ou -C₁₋₃ perfluoralquila.

3. Método de acordo com a reivindicação 2, em que R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio, halogênio, ciano, -OR em que R é

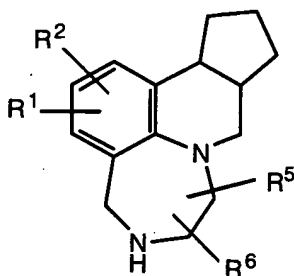
hidrogênio, C₁₋₃ alquila, ou trifluormetila.

4. Método de acordo com a reivindicação 3, em que cada um de R¹ e R² é hidrogênio.

5. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que R³ e R⁴ são tomados juntos para formar um anel carbocíclico de 5 - 8 membros saturado ou insaturado, em que o referido anel é opcionalmente substituído com 1-3 grupos independentemente selecionados de halogênio, -R, ou OR.

6. Método de acordo com a reivindicação 5, em que R³ e R⁴ são tomados juntos para formar um anel carbocíclico de 5 - 6 membros saturado ou insaturado, onde o referido anel é opcionalmente substituído com 1-3 grupos independentemente selecionados de halogênio, -R, ou OR.

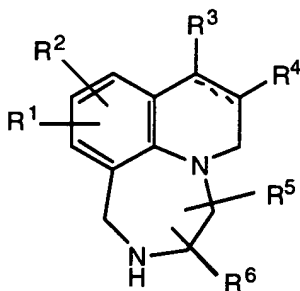
7. Método de acordo com a reivindicação 6, em que o referido composto é de fórmula II:



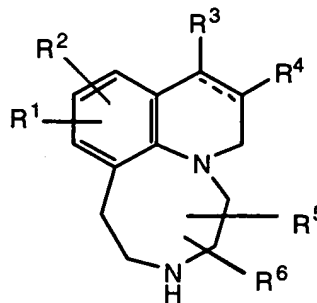
II

15 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

8. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que o referido composto é de fórmula I-b:



I-a

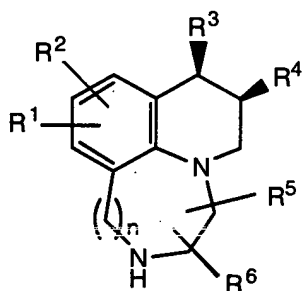


I-b

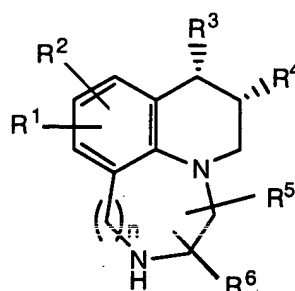
ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

9. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que o referido composto é de fórmula I-c ou I-d:

20



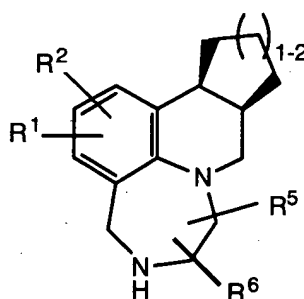
I-c



I-d

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que o referido composto é de fórmula III:



III

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

5 11. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10 em que cada um de R⁵ e R⁶ é hidrogênio.

12. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o referido composto é selecionado de:

4,5,6,7,9a,10,11,12,13,13a-decahidro-9H-[1,4]diazepino[6,7,1-de]fenantridina;

10 2-bromo-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina;

2-bromo-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,13,14,14a-dodecahidrociclohepta[c][1,4]diazepino [6,7,1-ij]quinolina ;

15 2-cloro-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino [6,7,1-ij]quinolina;

cloridrato de 2-cloro-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,13,14,14a-dodecahidrociclohepta[c][1,4] diazepino[6,7,1-ij]quinolina;

2-fenil-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina;

- 2-metóxi-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*ij*]
quinolina;
- 1-flúor-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino [6,7,1-*ij*]
quinolina;
- 5 1-flúor-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,13,14,14a-dodecahidrociclohepta[c][1,4] diazepino
[6,7,1-*ij*]quinolina;
- 1-(trifluormetil)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino
[6,7,1-*ij*]quinolina;
- 1-flúor-2-metóxi-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4] diazepino
10 [6,7,1-*ij*]quinolina;
- 1-flúor-2-metóxi-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,13,14,14a-dodecahidrociclo-hepta[c][1,4]
diazepino[6,7,1-*ij*]quinolina;
- 4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*ij*]quinolina;
- 4,5,6,7,9,9a,10,11,12,13,14,14a-dodecahidrociclohepta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*ij*]
15 quinolina;
- 4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*ij*]quinolina;
- (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino
[6,7,1-*ij*] quinolina;
- (9aS,12aR)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino
20 [6,7,1-*ij*]quinolina;
- (9aR,14aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,13,14,14a-dodecahidrociclohepta[c][1,4]dia-
zepino [6,7,1-*ij*]quinolina; ou
- (9aS,14aR)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,13,14,14a-dodecahidrociclohepta[c][1,4]dia-
zepino [6,7,1-*ij*]quinolina;
- 25 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

13. Método para tratamento de um paciente que sofre de, ou suscetível a, um ou mais sintomas de abuso, dependência, ou abstinência de substâncias compreendendo administrar ao referido paciente uma composição compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, e um ou mais veículos farmacologicamente aceitáveis.

14. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, em que a referida substância é uma substância recreativa, um agente

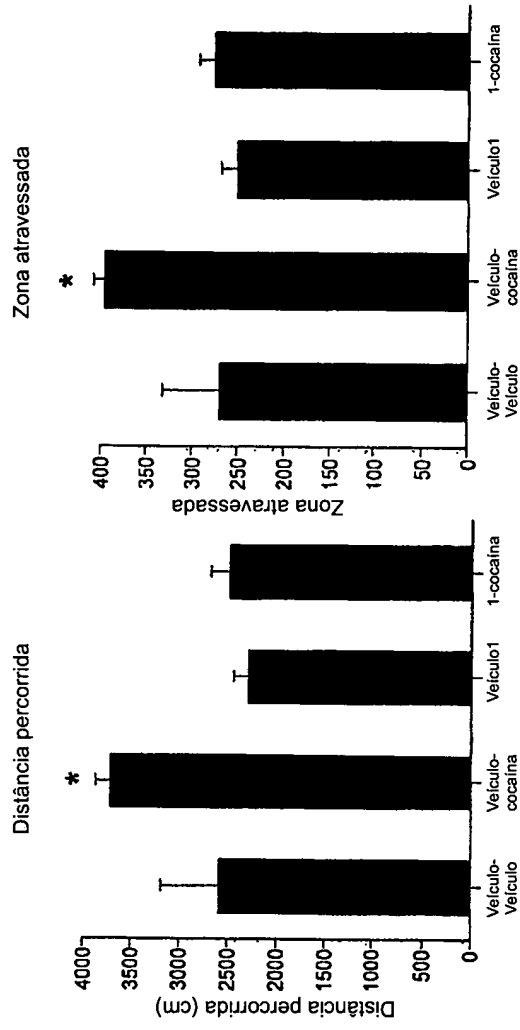
farmacológico, ou uma droga ilegal.

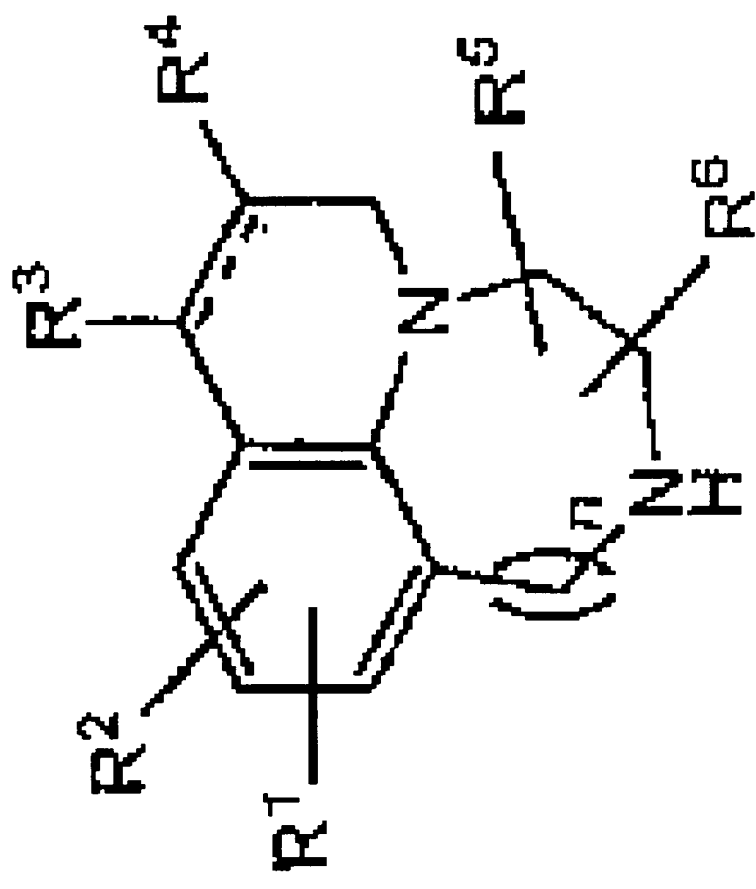
15. Método de acordo com a reivindicação 14, em que a referida substância é um analgésico, um tranqüilizante, um estimulante, um produto de tabaco, ou um sedativo.

5 16. Método de acordo com a reivindicação 14, em que a referida substância é Vicodin[®], Lortab[®], Lorcet[®], Percocet[®], Percodan[®], Tylox[®], hidrocodona, OxyContin[®], metadona, Tramadol, maconha, heroína, cocaína, ecstasy, LSD, PCP, ou metanfetamina.

10 17. Uso de um composto ou composição como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 na produção de um medicamento para o tratamento de um ou mais sintomas de abuso, dependência, ou abstinência de substâncias.

Fig.1





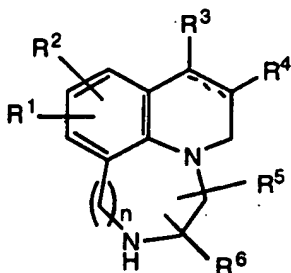
X

(1)

RESUMO

Patente de Invenção: "TRATAMENTO DE ABUSO DE SUBSTÂNCIAS".

A presente invenção fornece métodos e composições para uso no tratamento, na prevenção, e/ou no alívio de abuso de drogas e/ou seus
5 sintomas. Em particular, a invenção demonstra que composições compreendendo compostos de fórmula I são úteis em tal tratamento, prevenção, e/ou alívio:



I

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que cada um de n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, e R⁶ são como definidos neste relatório.