



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 325 790**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/343** (2006.01)  
**A61P 25/30** (2006.01)  
**A61P 25/32** (2006.01)  
**A61P 25/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05809728 .8**  
96 Fecha de presentación : **21.11.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1815853**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.08.2007**

54 Título: **Agente terapéutico ((-)-BPAP) para la drogodependencia.**

30 Prioridad: **25.11.2004 JP 2004-339996**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.09.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.09.2009**

73 Titular/es: **Kyushu University, National University Corporation  
10-1, Hakozaki 6-chome  
Higashi-ku, Fukuoka-shi, Fukuoka 812-8581, JP  
Fujimoto Co., Ltd.**

72 Inventor/es: **Yamamoto, Tsuneyuki;  
Yoneda, Fumio y  
Morimoto, Kazuhiko**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 325 790 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Agente terapéutico ((-)-BPAP) para la drogodependencia.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un agente terapéutico contra la dependencia de sustancias, que comprende (-)-1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

10 **Antecedentes de la técnica**

La dependencia de sustancias tal como define la OMS es “un estado, psíquico y a veces también físico, resultante de la interacción entre un organismo vivo y una droga, caracterizado por respuestas conductuales y otras que siempre incluyen una compulsión a tomar la droga siguiendo un patrón continuo o periódico para experimentar sus efectos psíquicos y a veces para evitar las reacciones de su ausencia”. Es decir, la dependencia de sustancias se puede dividir en dependencia psíquica y dependencia física. En la dependencia psíquica, aparece un “impulso irresistible” (“*craving*”) por tomar una cierta sustancia, y en la dependencia física, aparecen síntomas de abstinencia tras la interrupción de la dosificación. Una sustancia que produce dependencia también puede producir tolerancia en aquellos que la toman, causando así un incremento en la ingestión de la misma. En el síndrome de abstinencia, el impulso irresistible por una gran cantidad de una sustancia es provocado debido a un sufrimiento extremo, cayendo así en un ciclo vicioso que hace imposible mantenerse alejado de la sustancia. Este ciclo vicioso constituye la dependencia de sustancias.

Las sustancias que causan dependencia incluyen estimulantes (anfetamina, metanfetamina, MDMA), opioides (morfina, heroína), anestésicos de tipo barbiturato, alucinógenos (LSD), cocaína, hachís (marihuana), cannabis, compuestos de tipo benzodiazepina (sedantes, hipnóticos, ansiolíticos), alcohol y disolventes orgánicos volátiles. Algunas sustancias estimulantes tienen un efecto supresor del apetito y por tanto, se usan a veces para dietas adelgazantes. Además es conocido que las “píldoras adelgazantes” contienen algunas sustancias estimulantes. Es muy importante tomar medidas contra estas drogas en Japón debido a que el abuso que se hace de ellas es peligroso y frecuente. Algunos de los problemas ocasionados por la dependencia de sustancias no son solamente problemas médicos sino también problemas sociales de gran trascendencia.

Si el abuso de una droga es repetido, se experimentan cada vez más síntomas psicóticos como efecto crónico. Los ejemplos de síntomas frecuentemente encontrados incluyen hiperacusia, por la cual los sonidos ambientales se oyen en tono más alto que los sonidos reales, y alucinaciones auditivas, por las cuales se oyen voces dentro de la propia cabeza, junto con ruido como de acondicionador de aire y sonidos de agua que corre, o se oyen voces que vienen de cualquier sitio sin relación con dicho sonido o ruido. Dichas voces pueden ser voces de familiares, amigos, voces conocidas en algunos casos o completamente desconocidas en otros casos y se oyen como voces que acusan, amenazan, obligan o interfieren. Si su vida o pensamientos internos son adivinados correctamente por las voces, el individuo cree que se ha colocado en cualquier sitio un dispositivo tal como un micrófono oculto y lo buscará bajo el techo o el suelo o desmontará los equipos eléctricos. Inseparablemente unidas a estas falsas percepciones, comienzan las sospechas de que alguien quiere hacerle daño y abriga sospechas de su familia y amigos o llega a la paranoia. A cualquier parte que va, tiene la idea de que alguien le persigue (por ejemplo, un policía, un miembro de la mafia, etc.) o tiene una alucinación visual de que vio una persona acechando en las sombras. Dichas alucinaciones y delirios se parecen a los de la esquizofrenia. También hay casos en los que la sutileza de un estado emocional, o la voluntad, se atenúan por el abuso de la droga durante un periodo prolongado y las alucinaciones y los delirios en dichos casos a duras penas pueden distinguirse de los de la esquizofrenia.

El problema de los síntomas psicóticos causados por el abuso de sustancias estriba en su persistencia durante mucho tiempo si el abuso ha sido crónico, y en la recaída si se bebe alcohol, se padece insomnio, o ante situaciones de estrés extremo, etc. Lo primero se denomina secuelas del abuso de sustancias y lo último se denomina episodios “flashback” o escenas retrospectivas. Dichas patologías que persisten incluso mucho tiempo después de haber abandonado el consumo de la sustancia son obstáculos para las personas que desean recuperarse de la dependencia de sustancias y este es otro miedo asociado al abuso de la sustancia.

La terapia de la dependencia de sustancias actualmente se inicia con la abstinencia de su sustancia causativa y se ha considerado que la terapia con sustancias tiene poco efecto. Si se administra una pastilla para dormir o un tranquilizante sin consideración cuidadosa, se puede inducir a abuso o dependencia de dichos fármacos de prescripción y de hecho se dice que hay muchos pacientes que abusan de los fármacos de prescripción además de abusar de los estimulantes.

Como técnica anterior relacionada con los agentes terapéuticos para tratar la dependencia de sustancias, el Documento de Patente 1 describe derivados azabíclicos o derivados de ácido benzoico (antagonistas 5-HT); el Documento de Patente 2 describe rolipram (inhibidor de fosfodiesterasa); el Documento de Patente 3 describe ifenprodil; el documento de Patente 4 describe un inhibidor de la degradación de un opioide de neuropeptidilo endógeno; el documento de Patente Japonesa 5 describe la profilaxis/terapia de la dependencia de sustancias causada por agonistas del autoreceptor de dopamina, etc., así como alivio/profilaxis del síndrome de abstinencia.

Emilien *et al.*, Pharmacol. Ther. 84, 133-156 (1999), propone receptores de dopamina como posibles dianas para el tratamiento de la dependencia de sustancias y examina los beneficios potenciales de la terapia dopaminérgica en el tratamiento de la dependencia de sustancias. Sin embargo, no es posible afirmar que los efectos producidos por uno cualquiera de estos agentes terapéuticos sean satisfactorios para tratar la dependencia de sustancias y aún no se están usando en la práctica.

Documento de Patente 1: Patente Japonesa N° 2765845

Documento de Patente 2: JP-A1-H0 9-221423

Documento de Patente 3: JP-A1-H 11-29476

Documento de Patente 4: Panfleto de Publicación Internacional WO89/03211

Documento de Patente 5: Solicitud de Patente de Alemania del Oeste (abierta a inspección pública "Laid-Open") N° 3930282

## Descripción de la invención

### Problemas a resolver por la invención

Por lo tanto, los inventores buscaron el mecanismo de la recaída/recurrencia del impulso irresistible del consumo de la sustancia usando una estrategia conductual farmacológica y bioquímica, es decir, hicieron un exhaustivo estudio usando un procedimiento de auto-administración de la droga para desarrollar agentes terapéuticos para la dependencia de sustancias así como para dilucidar el mecanismo de la recaída/recurrencia.

El procedimiento de auto-administración de la droga tal como se denomina en la presente memoria, se resume tal como sigue:

En primer lugar, se permite que un animal experimental aprenda la conducta de auto-administración de la droga pulsando una palanca para lograr una sustancia. Al animal se le da una disolución que contiene la sustancia simultáneamente con un estímulo de sonido y luz. Después de permitir que el animal aprenda la conducta de auto-administración de la sustancia, la disolución que contiene la sustancia se reemplaza por disolución salina fisiológica. Se llega a observar la conducta de pulsar la palanca con impaciencia para adquirir la sustancia en el animal experimental que ha aprendido la conducta de auto-administración de la sustancia. Esta conducta se considera como conducta de búsqueda de sustancia. Esta conducta de búsqueda de sustancia se disminuye gradualmente por la infusión repetida de disolución salina fisiológica y finalmente se extingue. Sin embargo, la conducta de búsqueda de sustancia se producirá de nuevo en el animal experimental por el mismo estímulo de sonido y luz (estímulos asociados a la droga) usado durante el entrenamiento de la auto-administración o por la administración de una sustancia que induce el efecto estimulante central. Este sistema experimental se usó para examinar el efecto de diversos compuestos.

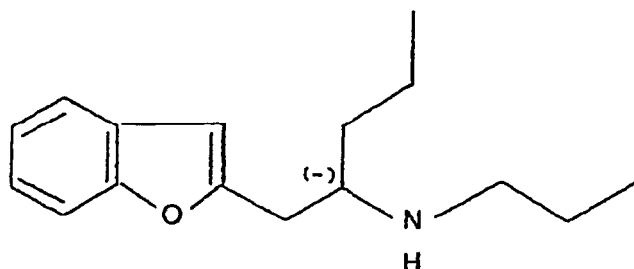
### Medios para resolver los problemas

Los inventores buscaron el mecanismo bioquímicamente y farmacológicamente conductual de la recaída/recurrencia del impulso irresistible de consumir la sustancia usando este procedimiento de auto-administración de droga. Como resultado encontraron que el (-)-1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano previamente conocido como compuesto que tiene un efecto psicotrópico, una actividad antidepresiva y un efecto antiparkinsoniano o efecto anti-Alzheimer, tiene un excelente efecto como agente terapéutico para la dependencia de sustancias, y de ese modo se completó la presente invención. Es decir, la presente invención proporciona:

- (1) Un agente terapéutico para uso en el tratamiento de la dependencia de sustancias, que comprende (-)-1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo;
- (2) El agente terapéutico para uso en el tratamiento de la dependencia de sustancias de acuerdo con el anterior (1), que suprime la inducción de la conducta de búsqueda de sustancias causado por la dependencia de sustancias;
- (3) El agente terapéutico para uso en el tratamiento de la dependencia de sustancias de acuerdo con el anterior (1), en que la dependencia de sustancias está causada por sustancias estimulantes, opioides, anestésicos de tipo barbiturato, alucinógenos, cocaína, hachís, cannabis, alcohol o disolventes orgánicos volátiles;
- (4) El agente terapéutico para uso en el tratamiento de la dependencia de sustancias de acuerdo con el anterior (1) ó (2), en que la dependencia de sustancias es causada por estimulantes;
- (5) El uso de (-)-1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano para preparar un medicamento para el tratamiento de la dependencia de sustancias; y

- (6) El uso del anterior (5), en que el medicamento suprime la inducción de la conducta de búsqueda de sustancia causado por la dependencia de sustancias.

El (-)-1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano usado en la presente invención (también referido en esta memoria como “el compuesto de la presente invención”) es un compuesto conocido que tiene la estructura química representada por la siguiente Fórmula I, y la Publicación Internacional WO00/26204 describe su efecto psicotrópico, actividad antidepresiva, efecto antiparkinsoniano o efecto anti-Alzheimer junto con su método de producción y propiedades físicas.



10

15

20

El compuesto de la presente invención se ha relacionado con la obtención de una actividad única de supervivencia en las neuronas corticales a través de los receptores sigma (Hanabe *et al.*, Cell Mol Neurobiol 20, 695-702 (2000)). También manifiesta efectos neuroprotectores atribuibles al efecto antiapoptótico (Life Sciences 72, 2785-2792 (2003)) y mejora la reducción en la actividad motor espontánea inducida por reserpina, sugiriendo que su efecto está mediado por un incremento en la liberación de dopamina (Eur. J. Pharmacol. 421, 181-189 (2001)). Nunca se ha informado del uso del compuesto de la presente invención como agente terapéutico para la dependencia de sustancias en ninguna bibliografía, ni siquiera en las citas mencionadas anteriormente.

25

30

35

Ejemplos específicos de sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de (-)-1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano usados en la presente invención incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico y ácido metanosulfónico o ácidos orgánicos tales como ácido glucónico, ácido tartárico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido cítrico y ácido mandélico.

40

45

El compuesto usado en la presente invención y su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, si se usa como la preparación farmacéutica anteriormente descrita, se pueden mezclar normalmente con un vehículo, excipiente, diluyente, agente solubilizante, etc. y administrar sin ningún problema de manera oral o parental en la forma de comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, jarabe, inyección o similar. Aunque la dosificación puede variar dependiendo de una diversidad de factores tales como la condición médica, edad, sexo, peso del paciente, se puede administrar la preparación farmacéutica a un adulto normalmente una o varias veces de manera oral en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a 1.000 mg, preferiblemente 1 mg a 500 mg, por día. Sin embargo, si la dosis administrada una vez es demasiado alta, se puede causar en algunos casos la conducta de búsqueda de sustancia, y así se selecciona de manera preferible una dosis eficaz y mínima.

### Efecto de la invención

50

La dependencia de sustancias en la presente invención incluye la que es atribuible al abuso de sustancias o sustancias químicas tales como estimulantes (anfetamina, metanfetamina, MDMA), opioides (morfina, heroína), anestésicos de tipo barbiturato, alucinógenos (LSD), cocaína, hachís (marihuana), cannabis, compuestos de tipo benzodiazepina (sedantes, hipnóticos, ansiolíticos), alcohol y disolventes orgánicos volátiles.

### Breve descripción de los dibujos

55

60

La Figura 1 es una gráfica que muestra el efecto inhibitor del compuesto de la presente invención sobre la conducta de búsqueda de sustancias mediante una única administración. Después de la administración única del compuesto de la presente invención (1,0 mg/kg, i.p.), se observó durante 30 minutos el número de pulsaciones de la palanca activa, que indica la conducta de búsqueda de metanfetamina inducida por la señal asociada a la droga, y el resultado se muestra en la gráfica. El símbolo \* indica el significado estadístico frente a un grupo no tratado a los siguientes niveles \*:p<0,005, \*\*:p<0,01, \*\*\* p<0,001. El símbolo # indica el significado estadístico frente a un grupo tratado con disolución salina fisiológica a los siguientes niveles #:p<0,05, ##:p<0,01, ###:p<0,001. La descripción de \* y # se aplicará más adelante.

65

La Figura 2 es una gráfica que muestra el efecto inhibitor del compuesto de la presente invención sobre la conducta de búsqueda de sustancia mediante la administración única. Después de la administración única del compuesto de la presente invención (1,0 mg/kg, i.p.), se observó durante 30 minutos el número de pulsaciones de palanca activa inducidas por la administración forzada de una dosis baja de metanfetamina, y el resultado se muestra en la gráfica.

La Figura 3 es una gráfica que muestra el efecto inhibitor del compuesto de la presente invención sobre la conducta de búsqueda de sustancia mediante administración repetida. Después de la administración repetida del compuesto de la presente invención (1,0 mg/kg, i.p.), se observó durante 30 minutos el número de pulsaciones de palanca activa inducidas por la señal asociada a la droga, y el resultado se muestra en la gráfica.

La Figura 4 es una gráfica que muestra el efecto inhibitor del compuesto de la presente invención sobre la conducta de búsqueda de sustancia mediante la administración repetida. Después de la administración repetida del compuesto de la presente invención (1,0 mg/kg, i.p.), se observó durante 30 minutos el número de pulsaciones de palanca activa inducidas por la administración forzada de una dosis baja de metanfetamina, y el resultado se muestra en la gráfica.

La Figura 5 es una gráfica que muestra la influencia del compuesto de la presente invención sobre la auto-administración de metanfetamina. Después de la administración del compuesto de la presente invención (1,0 mg/kg, i.p.) se observó durante 30 minutos el número de pulsaciones de palanca activas por la cual se auto-administró metanfetamina, y el resultado se muestra en la gráfica.

La Figura 6 es una gráfica que muestra la influencia del compuesto de la presente invención sobre la ocurrencia de la conducta de búsqueda de sustancia. Después de la administración del compuesto de la presente invención (1,0 mg/kg, 3,2 mg/kg, 10 mg/kg i.p.) se observó durante 30 minutos el número de pulsaciones de palanca activa, y el resultado se muestra en la gráfica.

La Figura 7 es una gráfica que muestra el efecto del compuesto de la presente invención en la coexistencia de un antagonista del receptor de dopamina D1 o D2. Después de la administración única del compuesto de la presente invención (1,0 mg/kg, i.p.), el antagonista del receptor de dopamina D1 SCH23390, (hidrocloruro de R-(+)-7-cloro-8-hidroxi-3-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina) (0,0001 mg/kg, s.c.) o una sultoprida antagonista del receptor D2, se observaron durante 30 minutos el número de pulsaciones de palanca activas inducidas por señal asociada a droga, y el resultado se muestra en la gráfica.

La Figura 8 es una gráfica que muestra el efecto del compuesto de la presente invención en la coexistencia de un antagonista del receptor de dopamina D1 o D2. Después de la administración única del compuesto de la presente invención (1,0 mg/kg, i.p.) y un antagonista del receptor de dopamina D1 SCH23390, (hidrocloruro de R-(+)-7-cloro-8-hidroxi-3-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina) (0,0001 mg/kg, s.c.) o una sultoprida antagonista del receptor D2, se observaron durante 30 minutos el número de pulsaciones de palanca activa inducidas por la administración forzada de una dosis baja de metanfetamina, y el resultado se muestra en la gráfica. El símbolo + indica significancia estadística  $p < 0,05$  frente a un grupo tratado con 1,0 mg/kg del compuesto de la presente invención.

### El mejor modo de llevar a cabo la invención

A continuación, se describe con más detalle la presente invención en referencia al Ejemplo (Ejemplos Experimentales).

#### Ejemplo 1

##### *Efectos sobre la conducta de búsqueda de la sustancia adictiva*

Usando metanfetamina como sustancia adictiva, se llevaron a cabo los siguientes experimentos de acuerdo con un método descrito en *Neuropsychopharmacology*, 29, 1470-1478 (2004).

##### *Preparación de los animales experimentales*

Se insertó en la vena yugular derecha de ratas Wister/ST machos (250 a 350 g) un catéter para auto-administración de metanfetamina (diámetro interno de 0,5 mm, diámetro externo de 1,0 mm), y el extremo del catéter se ancló justo en la parte exterior de la aurícula derecha. Se equipó una caja operante usada en el experimento con 2 palancas. Una es una palanca activa que si se pulsaba una vez (razón fijada 1 (FR1)), las infusiones de una dosis muy baja de metanfetamina (0,02 mg por inyección) iban acompañadas de estímulos compuestos por un sonido (70 dB/kHz) y luz (300 lux) durante 6 segundos. La otra es una palanca inactiva que aunque se pulse no administra la señal asociada a la droga ni la infusión de metanfetamina.

Después de permitir que el animal alcanzara la conducta de auto-administración de metanfetamina (conducta de toma de metanfetamina) mediante el experimento de auto-administración durante 10 días (2 horas por sesión), se substituyó la metanfetamina por disolución salina fisiológica, para llevar a cabo un proceso de extinción durante 5 días (1 hora por sesión sin señal asociada a droga).

El compuesto hidrocloruro de la presente invención usado en el experimento tenía un punto de ebullición de 165,0 a 166,0°C, una pureza óptica de 93% ee y una rotación específica:  $[\alpha]_D^{20} = -4,08$  (c=4,0 metanol).

El número de pulsaciones de las 2 palancas (la palanca activa y la palanca inactiva) por el animal experimental se usó como indicador de la conducta de búsqueda de sustancia.

## ES 2 325 790 T3

### Experimento 1

*El efecto inhibitor por una sola administración del compuesto de la presente invención sobre la conducta de búsqueda de sustancia*

En el día 6 del proceso de extinción, se indujo la conducta de búsqueda de sustancia (“impulso irresistible”) mediante la señal asociada a la droga (sonido y luz) o mediante la administración de una dosis baja de metanfetamina (1,0 mg/kg, administración intraperitoneal (i.p.)).

Treinta minutos antes de esta estimulación con la señal asociada a la droga o por la administración de una dosis baja de metanfetamina, se llevó a cabo la administración señal del compuesto de la presente invención (0,32, 1,0 mg/kg, i.p.) y se observó un cambio en la conducta de búsqueda de metanfetamina inducida por la señal asociada a la droga o por la administración forzada de metanfetamina. Como resultado, se suprimió la conducta de búsqueda de manera significativa y dependiente de la dosis (Figs. 1 y 2).

### Experimento 2

*El efecto inhibitor de la administración repetida del compuesto de la presente invención sobre la conducta de búsqueda de sustancia*

En el proceso de extinción durante 5 días, se administró de manera repetida el compuesto de la presente invención (1,0 mg/kg, i.p.), y se observó un cambio en la conducta de búsqueda de metanfetamina inducido por la señal asociada a la droga o por la administración forzada de metanfetamina. Como resultado, se suprimió de manera significativa la conducta de búsqueda (Figs. 3 y 4).

### Experimento 3

*La influencia del compuesto de la presente invención sobre la conducta de toma de metanfetamina*

Para examinar la influencia del compuesto de la presente invención sobre la conducta de toma de metanfetamina, se administró de manera intraperitoneal 1,0 mg/kg del compuesto de la presente invención. Como resultado, el número de pulsaciones de la palanca activa, con las que el animal experimental podía obtener la auto-administración (toma) de metanfetamina, no se incrementó, revelando así que el compuesto de la presente invención no ejerció ninguna influencia sobre la conducta de toma de metanfetamina (Fig. 5).

### Experimento 4

*La influencia del compuesto de la presente invención sobre la ocurrencia de la conducta de búsqueda de sustancia*

Para examinar la influencia del compuesto de la presente invención sobre la ocurrencia de la conducta de búsqueda de sustancia, se administró de manera intraperitoneal 1,0 mg/kg del compuesto de la presente invención. Como resultado, no se indujo la conducta de búsqueda de metanfetamina. Sin embargo, el compuesto de la presente invención a una alta dosis (10 mg/kg, i.p.) aunque débil, causó conducta de búsqueda de metanfetamina (Fig. 6).

### Experimento 5

*El efecto inhibitor por administración única del compuesto de la presente invención sobre la conducta de búsqueda de sustancia con coadministración de un antagonista del receptor de dopamina D1 o D2*

En el día 6 del proceso de extinción, se indujo la conducta de búsqueda de sustancia (“impulso irresistible”) por señal asociada a la droga (sonido y luz) o por administración de una dosis baja de metanfetamina (1,0 mg/kg, administración intraperitoneal (i.p.)).

Treinta minutos antes de la señal asociada a la droga o por la administración de una dosis baja de metanfetamina, se administraron el compuesto de la presente invención (0,32, 1,0 mg/kg, i.p.) y un antagonista del receptor de dopamina D1 SCH23390, (hidrocloruro de R-(+)-7-cloro-8-hidroxi-3-metil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina) (0,0001 mg/kg, s.c.) o una sultoprida antagonista del receptor D2. La conducta de búsqueda de metanfetamina inducido por la señal asociada a la droga mostró una tendencia a ser antagonizada por el antagonista del receptor de dopamina D1 SCH23390 (0,0001 mg/kg, s.c.), pero no por la sultoprida antagonista del receptor de dopamina D2 (10 mg/kg, i.p.) (Fig. 7). Se antagonizó la conducta de búsqueda de metanfetamina inducida por administración de una dosis baja de metanfetamina por el antagonista del receptor de dopamina D1 SCH23390 (0,001 mg/kg, s.c.), pero no por la sultoprida antagonista del receptor de dopamina D2 (10 mg/kg, i.p.) (Fig. 8).

## ES 2 325 790 T3

Tal como se evidencia a partir de los experimentos mostrados anteriormente, la frecuencia de pulsaciones de la palanca por la señal asociada a la droga o por la administración forzada de metanfetamina se incrementó significativamente, y se reconoció la conducta de búsqueda de metanfetamina. Esta conducta de búsqueda de metanfetamina se suprimió significativamente por administración repetida en el proceso de extinción durante 5 minutos o incluso por la administración única 30 minutos antes de la medición de la conducta de búsqueda de metanfetamina. El compuesto de la presente invención a una dosis que suprimía la conducta de búsqueda de metanfetamina no indujo la conducta de búsqueda de metanfetamina. Se sugiere que el efecto del compuesto de la presente invención es atribuible a la inactivación del receptor de dopamina D1.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

# ES 2 325 790 T3

## REIVINDICACIONES

5 1. Un agente terapéutico para uso en el tratamiento de la dependencia de sustancias, que comprende (-)-1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

10 2. El agente terapéutico para uso en el tratamiento de la dependencia de sustancias de acuerdo con la reivindicación 1, que suprime la inducción de la conducta de búsqueda de sustancias por dependencia de sustancias.

10 3. El agente terapéutico para uso en el tratamiento de la dependencia de sustancias de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la dependencia de sustancias está causada por sustancias estimulantes, opioides, anestésicos de tipo barbiturato, alucinógenos, cocaína, hachís, cannabis, alcohol o disolventes orgánicos volátiles.

15 4. El agente terapéutico para uso en el tratamiento de la dependencia de sustancias de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde la dependencia de sustancias está causada por estimulantes.

20 5. El uso de (-)-1-(benzofuran-2-il)-2-propilaminopentano para preparar un medicamento para el tratamiento de la dependencia de sustancias.

20 6. El uso de la reivindicación 5, en que el medicamento suprime la inducción de la conducta de búsqueda de sustancias causada por la dependencia de sustancias.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Fig.1

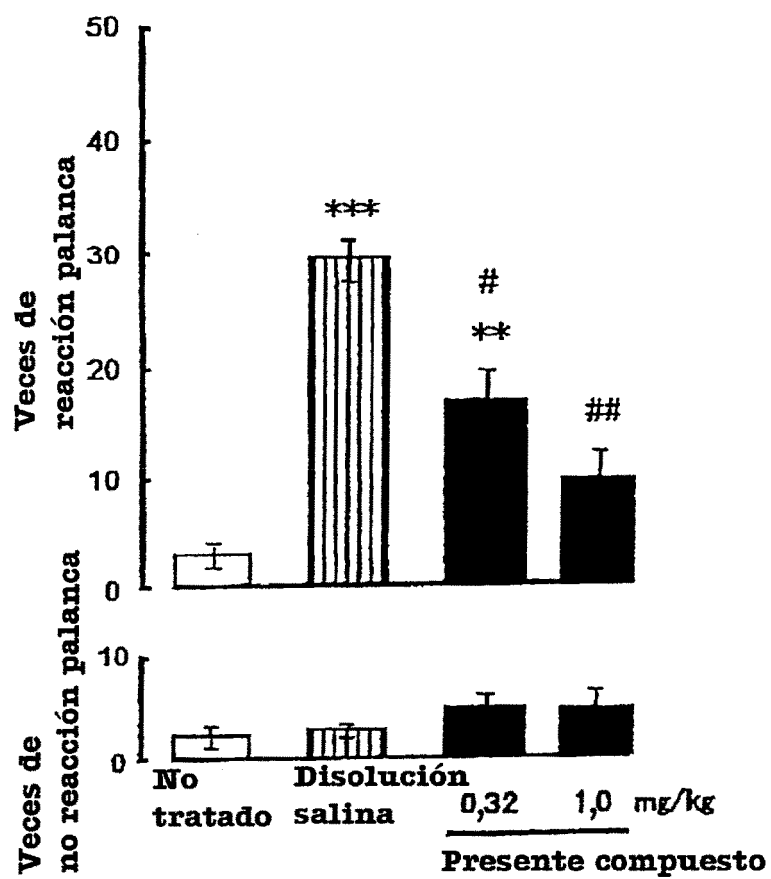


Fig.2

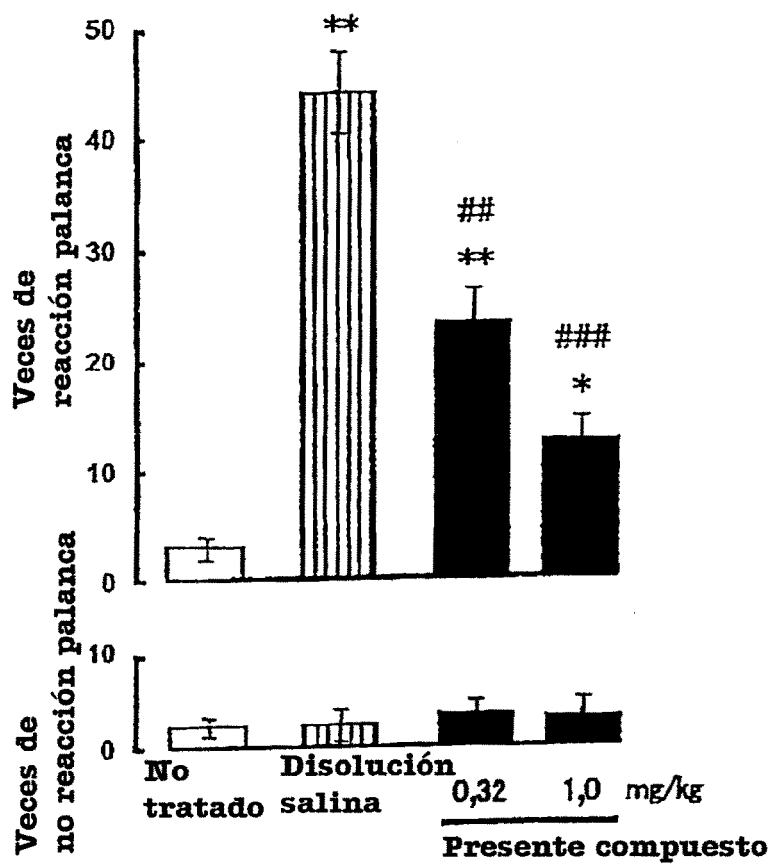


Fig.3

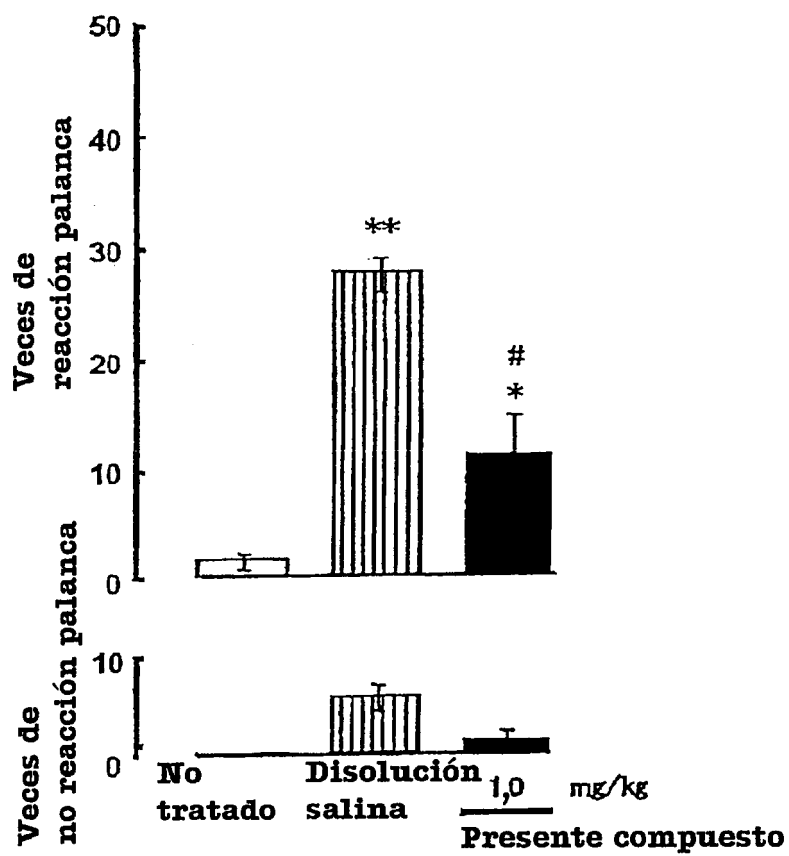


Fig.4

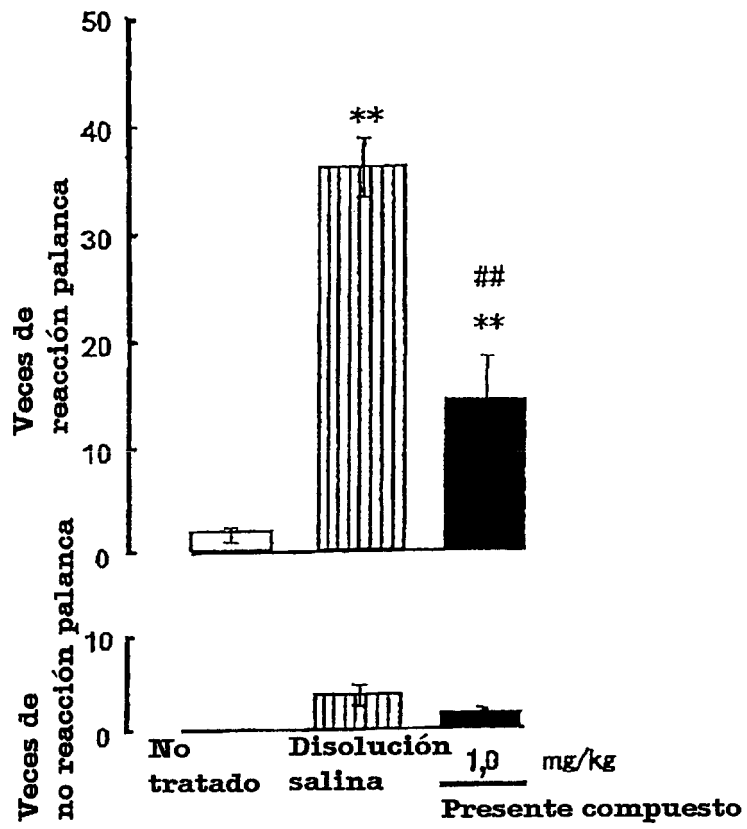


Fig.5

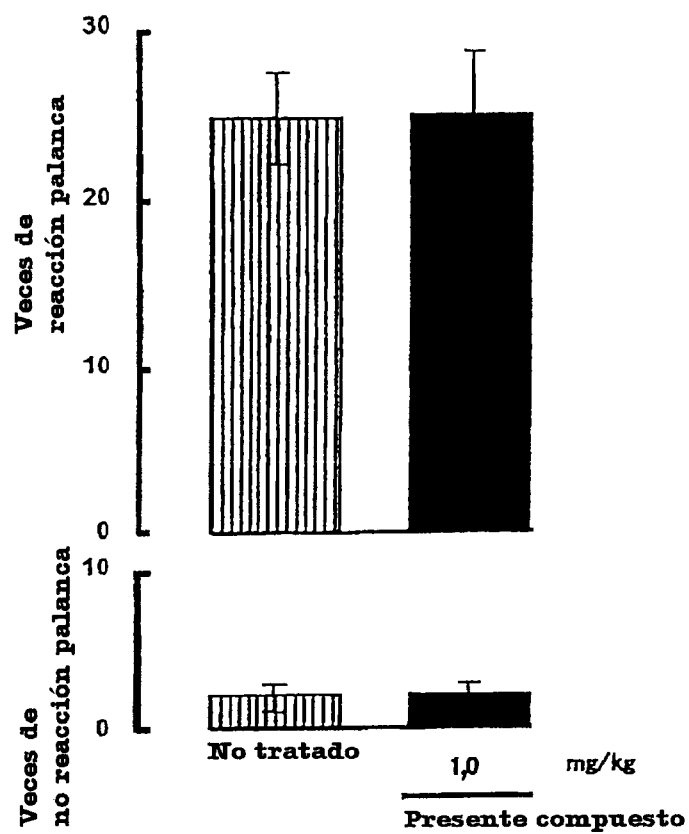


Fig. 6

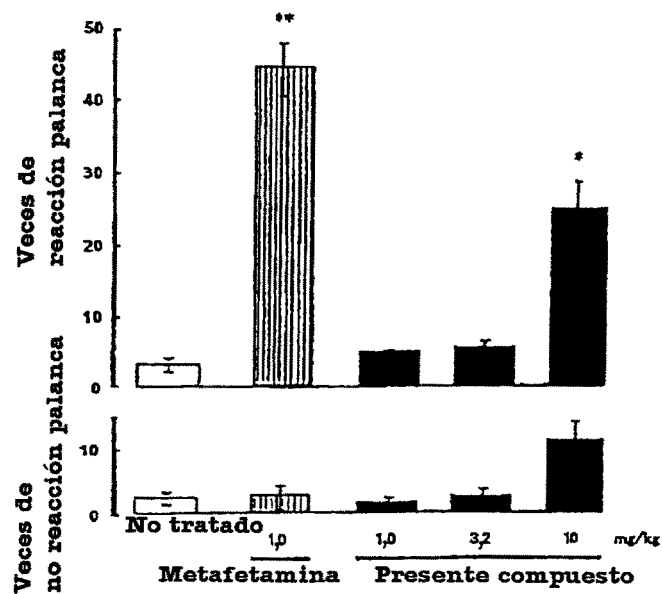


Fig. 7

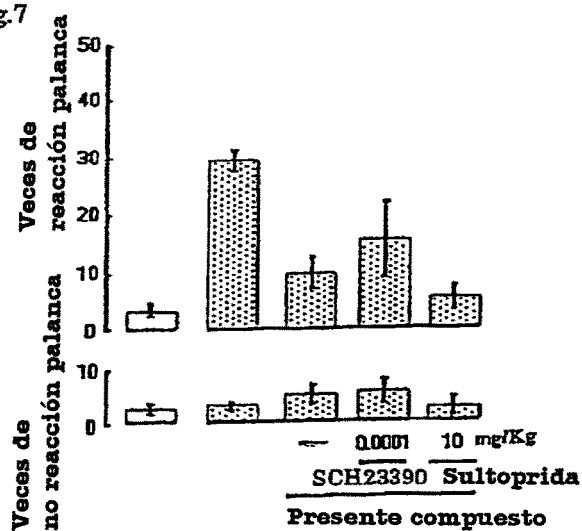


Fig.8

